

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Maviret 100 mg/40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 100 mg glecaprevir και 40 mg pibrentasvir.

Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 7,48 mg λακτόζη (ως μονοϋδρική).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο (δισκίο).

Ροζ, επίμηκες, αμφίκυρτο, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο διαστάσεων 18,8 mm x 10,0 mm, χαραγμένο με την ένδειξη «NXT» στη μία πλευρά.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Maviret ενδείκνυται για τη θεραπεία της χρόνιας λοίμωξης από τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) σε ενήλικες και παιδιά ηλικίας 3 ετών και άνω (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία με το Maviret πρέπει να ξεκινά και να παρακολουθείται από έναν γιατρό έμπειρο στη διαχείριση ασθενών με λοίμωξη από τον HCV.

Δοσολογία

Ενήλικες, έφηβοι ηλικίας 12 ετών και άνω ή παιδιά βάρους τουλάχιστον 45 kg

Η συνιστώμενη δόση του Maviret είναι 300 mg/120 mg, τρία δισκία των 100 mg/40 mg λαμβανόμενα από του στόματος, άπαξ ημερησίως ταυτόχρονα με τροφή (βλέπε παράγραφο 5.2).

Η συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας με Maviret για ασθενείς με λοίμωξη από τον HCV γονότυπου 1, 2, 3, 4, 5 ή 6 με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο (με ή χωρίς κίρρωση) παρέχεται στον Πίνακα 1 και στον Πίνακα 2.

Πίνακας 1: Συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας με Maviret για ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία για τον HCV

Γονότυπος	Συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας	
	Χωρίς κίρρωση	Με κίρρωση
Γονότυπος 1, 2, 3, 4, 5, 6	8 εβδομάδες	8 εβδομάδες

Πίνακας 2: Συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας με Maviret για ασθενείς που έχουν αποτύχει σε προηγούμενη θεραπεία με peg-IFN + ριμπαβιρίνη +/- sofosbuvir ή με sofosbuvir + ριμπαβιρίνη

Γονότυπος	Συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας	
	Χωρίς κίρρωση	Με κίρρωση
Γονότυπος 1, 2, 4-6	8 εβδομάδες	12 εβδομάδες
Γονότυπος 3	16 εβδομάδες	16 εβδομάδες

Για ασθενείς που έχουν αποτύχει σε προηγούμενη θεραπεία με έναν αναστολέα NS3/4A και/ή NS5A, βλέπε παράγραφο 4.4.

Παραληφθείσες δόσεις

Σε περίπτωση που παραλειφθεί μία δόση Maviret, η συνταγογραφηθείσα δόση μπορεί να ληφθεί έως 18 ώρες μετά την ώρα που επρόκειτο να ληφθεί. Εάν έχουν περάσει περισσότερες από 18 ώρες από τότε που το Maviret λαμβάνεται συνήθως, η παραλειφθείσα δόση **δεν** πρέπει να ληφθεί και ο ασθενής πρέπει να πάρει την επόμενη δόση σύμφωνα με το σύνηθες δοσολογικό σχήμα. Οι ασθενείς πρέπει να καθοδηγούνται ώστε να μη λαμβάνουν διπλή δόση.

Σε περίπτωση εμέτου εντός 3 ωρών από τη λήψη της δόσης, μπορεί να ληφθεί μια επιπλέον δόση Maviret. Σε περίπτωση εμέτου σε περισσότερες από 3 ώρες μετά τη λήψη της δόσης, δεν είναι αναγκαία η λήψη μιας επιπλέον δόσης Maviret.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Maviret για τους ηλικιωμένους ασθενείς (βλέπε παραγράφους 5.1 και 5.2).

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Maviret σε ασθενείς με οποιοδήποτε βαθμό νεφρικής δυσλειτουργίας, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση (βλέπε παραγράφους 5.1 και 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Maviret σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh A). Το Maviret δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh B) και αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C) (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

Λήπτες ηπατικού ή νεφρικού μοσχεύματος

Σε λήπτες ηπατικού ή νεφρικού μοσχεύματος με ή χωρίς κίρρωση (βλέπε παράγραφο 5.1) έχει αξιολογηθεί και συνιστάται θεραπεία διάρκειας 12 εβδομάδων. Σε ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 3 που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με peg-IFN + ριμπαβιρίνη +/- sofosbuvir ή με sofosbuvir + ριμπαβιρίνη πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο μιας θεραπείας διάρκειας 16 εβδομάδων.

Ασθενείς με HIV-1 συλλοίμωξη

Ακολουθήστε τις συστάσεις δοσολογίας στους Πίνακες 1 και 2. Για συστάσεις δοσολογίας με τους HIV αντιϊκούς παράγοντες, ανατρέξτε στην παράγραφο 4.5.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Maviret σε παιδιά ηλικίας κάτω των 3 ετών ή κάτω των 12 kg δεν έχουν τεκμηριωθεί και δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Το σκεύασμα επικαλυμμένων κοκκίων Maviret προορίζεται για παιδιά ηλικίας 3 ετών έως κάτω των 12 ετών που ζυγίζουν 12 kg έως κάτω των 45 kg. Παρακαλούμε ανατρέξτε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος των επικαλυμμένων κοκκίων Maviret σε φακέλισκο για δοσολογικές οδηγίες βάση του σωματικού βάρους. Επειδή τα σκεύασματα έχουν διαφορετικό φαρμακοκινητικό προφίλ, τα δισκία και τα επικαλυμμένα κοκκία δεν είναι εναλλάξιμα. Ως εκ τούτου, απαιτείται πλήρης κύκλος θεραπείας με το ίδιο σκεύασμα (βλέπε παράγραφο 5.2).

Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση.

Οι ασθενείς πρέπει να συμβουλευονται να καταπίνουν τα δισκία ολόκληρα, με τροφή και να μην μασούν, θρυμματίζουν ή σπάνε τα δισκία καθώς μπορεί να μεταβληθεί η βιοδιαθεσιμότητα των παραγόντων (βλέπε παράγραφο 5.2).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C) (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.4 και 5.2).

Συγχορήγηση με προϊόντα που περιέχουν αταζαναβίρη, ατορβαστατίνη, σιμβαστατίνη, dabigatran etexilate, προϊόντα που περιέχουν αιθινυλοιστραδιόλη, ισχυρούς επαγωγείς των P-γρ και CYP3A (π.χ. ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, St. John's wort (*Hypericum perforatum* - βαλσαμόχορτο), φαινοβαρβιτάλη, φαινοτοΐνη και πριμιδόνη) (βλέπε παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Επανενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας B

Περιστατικά επανενεργοποίησης του ιού της ηπατίτιδας B (HBV), μερικά από τα οποία είχαν ως αποτέλεσμα τον θάνατο, έχουν αναφερθεί στη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με αμέσως δρώντες αντιϊικούς παράγοντες. Πρέπει να πραγματοποιείται προκαταρκτικός έλεγχος για τον ιό της ηπατίτιδας B (HBV) σε όλους τους ασθενείς πριν από την έναρξη της θεραπείας. Ασθενείς με συνυπάρχουσα HBV/HCV λοίμωξη διατρέχουν κίνδυνο επανενεργοποίησης της HBV και κατά συνέπεια πρέπει να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις ισχύουσες κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες.

Ηπατική δυσλειτουργία

Το Maviret δεν συνιστάται σε ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh-B) και αντενδείκνυται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (Child-Pugh C) (βλέπε παραγράφους 4.2, 4.3 και 5.2).

Ασθενείς που έχουν αποτύχει σε προηγούμενη θεραπεία με έναν αναστολέα NS5A και/ή NS3/4A

Στις μελέτες MAGELLAN-1 και B16-439 μελετήθηκαν ασθενείς με λοίμωξη γονοτύπου 1 (και ένας πολύ περιορισμένος αριθμός ασθενών με λοίμωξη γονοτύπου 4) με προηγούμενη αποτυχία σε σχήματα που μπορούν να προσδώσουν αντοχή στο glecaprevir/pibrentasvir (παράγραφος 5.1). Ο κίνδυνος αποτυχίας ήταν, όπως αναμενόταν, υψηλότερος σε εκείνους που εκτέθηκαν και στις δύο κατηγορίες. Δεν έχει τεκμηριωθεί προγνωστικός αλγόριθμος αντοχής για τον κίνδυνο αποτυχίας με βάση την αρχική αντοχή. Ένα γενικό εύρημα στους ασθενείς που απέτυχαν σε επαναθεραπεία με glecaprevir/pibrentasvir στη MAGELLAN-1 ήταν η συσσώρευση αντοχής και στις δύο κατηγορίες. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα επαναθεραπείας για ασθενείς που έχουν μολυνθεί με γονότυπους

2, 3, 5 ή 6. Το Maviret δεν συνιστάται για την επαναθεραπεία ασθενών με προηγούμενη έκθεση σε αναστολείς NS3/4A και/ή NS5A.

Αλληλεπιδράσεις φαρμάκων

Η συγχορήγηση δεν συνιστάται με διάφορα φαρμακευτικά προϊόντα όπως περιγράφεται λεπτομερώς στην παράγραφο 4.5.

Χρήση σε διαβητικούς ασθενείς

Μετά την έναρξη της θεραπείας της HCV με αντιικά άμεσης δράσης, οι διαβητικοί ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν βελτιωμένο έλεγχο της γλυκόζης, με πιθανότητα εμφάνισης συμπτωματικής υπογλυκαιμίας. Τα επίπεδα γλυκόζης των διαβητικών ασθενών οι οποίοι ξεκινούν θεραπεία με αντιικά άμεσης δράσης πρέπει να παρακολουθούνται στενά, ιδίως τους πρώτους 3 μήνες, και, αν χρειαστεί, να τροποποιούνται τα αντιδιαβητικά φάρμακά τους. Ο ιατρός που έχει αναλάβει την αντιδιαβητική θεραπεία του ασθενούς πρέπει να ενημερώνεται για την έναρξη της θεραπείας με αντιικά άμεσης δράσης.

Λακτόζη

Το Maviret περιέχει λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική έλλειψη λακτάσης ή δυσαπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

Νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά δισκίο, δηλαδή είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Πιθανότητα το Maviret να επηρεάσει άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

Το glecaprevir και το pibrentasvir είναι αναστολείς της P-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp), της πρωτεΐνης αντίστασης καρκίνου του μαστού (BCRP) και του πολυπεπτιδίου μεταφοράς οργανικών ανιόντων (OATP) 1B1/3. Η συγχορήγηση με Maviret μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένες συγκεντρώσεις στο πλάσμα φαρμακευτικών προϊόντων που είναι υποστρώματα των P-gp (π.χ. dabigatran etexilate, διγοξίνη), BCRP (π.χ. ροσουβαστατίνη) ή OATP1B1/3 (π.χ. ατορβαστατίνη, λοβαστατίνη, πραβαστατίνη, ροσουβαστατίνη, σιμβαστατίνη). Ανατρέξτε στον Πίνακα 3 για ειδικές συστάσεις σχετικά με τις αλληλεπιδράσεις με ευαίσθητα υποστρώματα των P-gp, BCRP και OATP1B1/3. Για άλλα υποστρώματα των P-gp, BCRP ή OATP1B1/3, ενδέχεται να απαιτείται ρύθμιση της δόσης.

Το glecaprevir και το pibrentasvir είναι ασθενείς αναστολείς του κυτοχρώματος P450 (CYP) 3A και της ουριδίνου γλυκουρονοσυλ-τρανσφεράσης (UGT) 1A1 *in vivo*. Κλινικά σημαντικές αυξήσεις στην έκθεση δεν παρατηρήθηκαν για ευαίσθητα υποστρώματα του CYP3A (μιδαζολάμη, φελοδιπίνη) ή UGT1A1 (ραλτεγκραβίρη) όταν χορηγήθηκαν με το Maviret.

Τόσο το glecaprevir όσο και το pibrentasvir αναστέλλουν την αντλία εξαγωγής χολικών αλάτων (BSEP) *in vitro*.

Δεν αναμένεται σημαντική αναστολή των CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A6, UGT1A9, UGT1A4, UGT2B7, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ή MATE2K.

Ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ

Συνιστάται η στενή παρακολούθηση των τιμών της Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR), επειδή η ηπατική λειτουργία ενδέχεται να μεταβληθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Maviret.

Πιθανότητα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα να επηρεάσουν το Maviret

Χρήση μαζί με ισχυρούς επαγωγείς των P-gp/CYP3A

Φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία είναι ισχυροί επαγωγείς της P-gp και του CYP3A (π.χ. ριφαμπικίνη, καρβαμαζεπίνη, St. John's wort (*Hypericum perforatum* - βαλσαμόχορτο), φαινοβαρβιτάλη, φαινυτοΐνη και πριμιδόνη) θα μπορούσαν να μειώσουν σημαντικά τις συγκεντρώσεις των glecaprevir ή ribrentasvir στο πλάσμα και μπορεί να οδηγήσουν σε μειωμένη θεραπευτική δράση του Maviret ή απώλεια της ιολογικής ανταπόκρισης. Η συγχορήγηση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων με το Maviret αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Η συγχορήγηση του Maviret με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι μέτριοι επαγωγείς των P-gp/CYP3A μπορεί να μειώσει τις συγκεντρώσεις των glecaprevir και ribrentasvir στο πλάσμα (π.χ. οξκαρβαζεπίνη, εσλικαρβαζεπίνη, lumacaftor, crizotinib). Δεν συνιστάται συγχορήγηση μέτριων επαγωγέων (βλέπε παράγραφο 4.4).

Τα glecaprevir και ribrentasvir είναι υποστρώματα των μεταφορέων εκροής P-gp και BCRP. Το glecaprevir είναι επίσης υπόστρωμα των μεταφορέων ηπατικής πρόσληψης OATP1B1/3. Η συγχορήγηση του Maviret με φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν την P-gp και την BCRP (π.χ. κυκλοσπορίνη, cobicistat, δρονεδαρόνη, ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ριτοναβίρη) μπορεί να επιβραδύνει την αποβολή των glecaprevir και ribrentasvir και έτσι να αυξηθεί η έκθεση στο πλάσμα των αντιϊκών φαρμάκων. Φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν το OATP1B1/3 (π.χ. elvitegravir, κυκλοσπορίνη, δαρουναβίρη, λοπιναβίρη) αυξάνουν τις συστηματικές συγκεντρώσεις του glecaprevir.

Καθιερωμένες και άλλες δυνητικές αλληλεπιδράσεις με φαρμακευτικά προϊόντα

Ο Πίνακας 3 παρέχει την επίδραση του Μέσου Λόγου των Ελαχίστων Τετραγώνων (90% Διάστημα Εμπιστοσύνης) στη συγκέντρωση του Maviret και κάποιων κοινών συγχορηγούμενων φαρμακευτικών προϊόντων. Η κατεύθυνση του βέλους υποδεικνύει την κατεύθυνση της μεταβολής των εκθέσεων (C_{max} , AUC, και C_{min}) σε glecaprevir, ribrentasvir και το συγχορηγούμενο φαρμακευτικό προϊόν (\uparrow = αύξηση (περισσότερο από 25%), \downarrow = μείωση (περισσότερο από 20%), \leftrightarrow = καμία μεταβολή (ιση ή μικρότερη από 20% μείωση ή 25% αύξηση)). Αυτή η λίστα δεν είναι αποκλειστική. Όλες οι μελέτες αλληλεπίδρασης πραγματοποιήθηκαν σε ενήλικες.

Πίνακας 3: Αλληλεπιδράσεις μεταξύ του Maviret και άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Φαρμακευτικό Προϊόν ανά θεραπευτική κατηγορία/ Πιθανός Μηχανισμός Αλληλεπίδρασης	Επίδραση στα Επίπεδα των Φαρμακευτικών Προϊόντων	C _{max}	AUC	C _{min}	Κλινικά σχόλια
ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΕΣ ΤΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΤΗΣ ΑΓΓΕΙΟΤΑΣΙΝΗΣ-II					
Λοσαρτάνη 50 mg εφάπαξ δόση	↑ λοσαρτάνη	2,51 (2,00, 3,15)	1,56 (1,28, 1,89)	--	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
	↑ καρβοξυλικό οξύ λοσαρτάνης	2,18 (1,88, 2,53)	↔	--	
Βαλσαρτάνη 80 mg εφάπαξ δόση (Αναστολή των OATP1B1/3)	↑ βαλσαρτάνη	1,36 (1,17, 1,58)	1,31 (1,16, 1,49)	--	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
ΑΝΤΙΑΡΡΥΘΜΙΚΑ					
Διγοξίνη 0,5 mg εφάπαξ δόση (Αναστολή της P-gp)	↑ διγοξίνη	1,72 (1,45, 2,04)	1,48 (1,40, 1,57)	--	Συνιστάται προσοχή και παρακολούθηση της θεραπευτικής συγκέντρωσης της διγοξίνης.
ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ					
Dabigatran etexilate 150 mg εφάπαξ δόση (Αναστολή της P-gp)	↑ dabigatran	2,05 (1,72, 2,44)	2,38 (2,11, 2,70)	--	Η συγχορήγηση αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ					
Καρβαμαζεπίνη 200 mg δύο φορές ημερησίως (Επαγωγή των P-gp /CYP3A)	↓ glecaprevir	0,33 (0,27, 0,41)	0,34 (0,28, 0,40)	--	Η συγχορήγηση μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη θεραπευτική επίδραση του Maviret και αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
	↓ pibrentasvir	0,50 (0,42, 0,59)	0,49 (0,43, 0,55)	--	
Φαινυτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη, πριμιδόνη	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↓ glecaprevir και ↓ pibrentasvir				
ΑΝΤΙΜΥΚΟΒΑΚΤΗΡΙΑΚΑ					
ΡΙφαμπικίνη 600 mg εφάπαξ δόση	↑ glecaprevir	6,52 (5,06, 8,41)	8,55 (7,01, 10,4)	--	Η συγχορήγηση αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

(Αναστολή των OATP1B1/3)	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Ριφαμπικίνη 600 mg άπαξ ημερησίως ^a	↓ glecaprevir	0,14 (0,11, 0,19)	0,12 (0,09, 0,15)	--	
(Επαγωγή των P-gp/BCRP/CYP 3A)	↓ pibrentasvir	0,17 (0,14, 0,20)	0,13 (0,11, 0,15)	--	
ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΑΙΘΥΝΥΛΟΙΣΤΡΑΔΙΟΛΗ					
Αιθινυλοιστραδι όλη (EE)/ Νορελγεστρομίν η 35 μg/250 μg άπαξ ημερησίως	↑ EE	1,31 (1,24, 1,38)	1,28 (1,23, 1,32)	1,38 (1,25, 1,52)	Η συγχορήγηση του Maviret με προϊόντα που περιέχουν αιθινυλοιστραδιόλη αντενδείκνυται λόγω του κινδύνου αύξησης της ALT (βλέπε παράγραφο 4.3). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης με λεβονοργεστρέλη, νορεθιδρόνη ή νοργεστιμάτη ως αντισυλληπτικό προγεσταγόνο.
	↑ νορελγεστρομίν η	↔	1,44 (1,34, 1,54)	1,45 (1,33, 1,56)	
	↑ νοργεστρέλη	1,54 (1,34, 1,76)	1,63 (1,50, 1,76)	1,75 (1,62, 1,89)	
EE/ Λεβονοργεστρέλ η 20 μg/100 μg άπαξ ημερησίως	↑ EE	1,30 (1,18, 1,44)	1,40 (1,33, 1,48)	1,56 (1,41, 1,72)	
	↑ νοργεστρέλη	1,37 (1,23, 1,52)	1,68 (1,57, 1,80)	1,77 (1,58, 1,98)	
ΦΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ					
St. John's Wort (<i>Hypericum perforatum</i> / βαλσαμόχορτο) (Επαγωγή των P-gp/CYP3A)	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↓ glecaprevir και ↓ pibrentasvir				Η συγχορήγηση μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη θεραπευτική δράση του Maviret και αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
HIV-ΑΝΤΙΪΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ					
Αταζαναβίρη + ριτοναβίρη 300/100 mg άπαξ ημερησίως ^b	↑ glecaprevir	≥4,06 (3,15, 5,23)	≥6,53 (5,24, 8,14)	≥14,3 (9,85, 20,7)	Η συγχορήγηση με αταζαναβίρη αντενδείκνυται λόγω του κινδύνου αύξησης της ALT (βλέπε παράγραφο 4.3).
	↑ pibrentasvir	≥1,29 (1,15, 1,45)	≥1,64 (1,48, 1,82)	≥2,29 (1,95, 2,68)	
Δαρουναβίρη + ριτοναβίρη 800/100 mg άπαξ ημερησίως	↑ glecaprevir	3,09 (2,26, 4,20)	4,97 (3,62, 6,84)	8,24 (4,40, 15,4)	Δεν συνιστάται η συγχορήγηση με δαρουναβίρη.
	↔ pibrentasvir	↔	↔	1,66 (1,25, 2,1)	
Εφαβιρένζη/ εμτρισταβίνη /tenofovir disoproxil fumarate 600/200/300 mg άπαξ ημερησίως	↑tenofovir	↔	1,29 (1,23, 1,35)	1,38 (1,31, 1,46)	Η συγχορήγηση με εφαβιρένζη μπορεί να οδηγήσει σε μειωμένη θεραπευτική επίδραση του Maviret και δεν συνιστάται. Δεν αναμένονται κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με το
	Η επίδραση των efavirenz/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate στα glecaprevir και pibrentasvir δεν ποσοτικοποιήθηκε άμεσα σε αυτή τη μελέτη, αλλά οι εκθέσεις των glecaprevir και pibrentasvir ήταν σημαντικά χαμηλότερες από ό,τι σε ιστορικούς μάρτυρες.				

					tenofovir disoproxil fumarate.
Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir alafenamide (Αναστολή των P-gp, BCRP και OATP από το cobicistat, αναστολή του OATP από το elvitegravir)	↔ tenofovir	↔	↔	↔	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
	↑ 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)	
Λοπιναβίρη/ριτοναβίρη 400/100 mg δύο φορές ημερησίως	↑ glecaprevir	2,55 (1,84, 3,52)	4,38 (3,02, 6,36)	18,6 (10,4, 33,5)	Δεν συνιστάται η συγχορήγηση.
	↑ pibrentasvir	1,40 (1,17, 1,67)	2,46 (2,07, 2,92)	5,24 (4,18, 6,58)	
Raltegravir 400 mg δύο φορές ημερησίως (Αναστολή της UGT1A1)	↑ raltegravir	1,34 (0,89, 1,98)	1,47 (1,15, 1,87)	2,64 (1,42, 4,91)	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
HCV-ΑΝΤΙΪΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ					
Sofosbuvir 400 mg εφάπαξ δόση (Αναστολή των P-gp/BCRP)	↑ sofosbuvir	1,66 (1,23, 2,22)	2,25 (1,86, 2,72)	--	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
	↑ GS-331007	↔	↔	1,85 (1,67, 2,04)	
	↔ glecaprevir	↔	↔	↔	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	↔	
ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΤΗΣ HMG-COA ΑΝΑΓΩΓΑΣΗΣ					
Ατορβαστατίνη 10 mg άπαξ ημερησίως (Αναστολή των OATP1B1/3, P-gp, BCRP, CYP3A)	↑ ατορβαστατίνη	22,0 (16,4, 29,5)	8,28 (6,06, 11,3)	--	Η συγχορήγηση με ατορβαστατίνη και συμβαστατίνη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).
Σμβαστατίνη 5 mg άπαξ ημερησίως (Αναστολή των OATP1B1/3, P-gp, BCRP)	↑ σμβαστατίνη	1,99 (1,60, 2,48)	2,32 (1,93, 2,79)	--	
	↑ οξύ σμβαστατίνης	10,7 (7,88, 14,6)	4,48 (3,11, 6,46)	--	
Λοβαστατίνη 10 mg άπαξ ημερησίως	↑ λοβαστατίνη	↔	1,70 (1,40, 2,06)	--	Δεν συνιστάται η συγχορήγηση. Εάν χρησιμοποιηθεί, η

(Αναστολή των OATP1B1/3, P-gp, BCRP)	↑ οξύ λοβαστατίνης	5,73 (4,65, 7,07)	4,10 (3,45, 4,87)	--	λοβαστατίνη δεν πρέπει να υπερβαίνει τη δόση των 20 mg ημερησίως και οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται.
Πραβαστατίνη 10 mg άπαξ ημερησίως (Αναστολή των OATP1B1/3)	↑ πραβαστατίνη	2,23 (1,87, 2,65)	2,30 (1,91, 2,76)	--	Συνιστάται προσοχή. Η δόση της πραβαστατίνης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 20 mg ημερησίως και η δόση της
Ροσουβαστατίνη 5 mg άπαξ ημερησίως (Αναστολή των OATP1B1/3, BCRP)	↑ ροσουβαστατίνη	5,62 (4,80, 6,59)	2,15 (1,88, 2,46)	--	ροσουβαστατίνης δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 5 mg ημερησίως.
Φλουβαστατίνη, Πιταβαστατίνη	Δεν έχει μελετηθεί. Αναμένεται: ↑ φλουβαστατίνη και ↑ πιταβαστατίνη				Οι αλληλεπιδράσεις με την φλουβαστατίνη και την πιταβαστατίνη είναι πιθανές και συνιστάται προσοχή κατά τον συνδυασμό. Συνιστάται χαμηλή δόση της στατίνης κατά την έναρξη της θεραπείας με DAA.
ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΤΙΚΑ					
Κυκλοσπορίνη 100 mg εφάπαξ δόση	↑ glecaprevir ⁷	1,30 (0,95, 1,78)	1,37 (1,13, 1,66)	1,34 (1,12, 1,60)	Το Maviret δεν συνιστάται σε άτομα που απαιτούν σταθερές δόσεις κυκλοσπορίνης > 100 mg ημερησίως. Εάν ο συνδυασμός είναι απαραίτητος, μπορεί να ληφθεί υπόψη η χρήση εάν το όφελος αντισταθμίζει τον κίνδυνο με στενή κλινική παρακολούθηση.
	↑ pibrentasvir	↔	↔	1,26 (1,15, 1,37)	
Κυκλοσπορίνη 400 mg εφάπαξ δόση	↑ glecaprevir	4,5 (3,6, 6,1)	5,08 (4,11, 6,29)	--	Εάν ο συνδυασμός είναι απαραίτητος, μπορεί να ληφθεί υπόψη η χρήση εάν το όφελος αντισταθμίζει τον κίνδυνο με στενή κλινική παρακολούθηση.
	↑ pibrentasvir	↔	1,93 (1,78, 2,09)	--	
Τακρόλιμους 1 mg εφάπαξ δόση (Αναστολή των CYP3A4 και P-gp)	↑ tacrolimus	1,50 (1,24, 1,82)	1,45 (1,24, 1,70)	--	Ο συνδυασμός του Maviret με τακρόλιμους θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή. Αναμένεται αύξηση της έκθεσης στο τακρόλιμους. Επομένως, συνιστάται η παρακολούθηση των επιπέδων του τακρόλιμους και η ανάλογη προσαρμογή της δόσης.
	↔ glecaprevir	↔	↔	↔	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	↔	

ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΠΡΩΤΟΝΙΩΝ					
Ομεπραζόλη 20 mg άπαξ ημερησίως (Αυξάνει την τιμή του γαστρικού pH)	↓ glecaprevir	0,78 (0,60, 1,00)	0,71 (0,58, 0,86)	--	Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης.
	↔ ribrentasvir	↔	↔	--	
Ομεπραζόλη 40 mg άπαξ ημερησίως (1 ώρα πριν το πρωινό)	↓ glecaprevir	0,36 (0,21, 0,59)	0,49 (0,35, 0,68)	--	
	↔ ribrentasvir	↔	↔	--	
Ομεπραζόλη 40 mg άπαξ ημερησίως (το βράδυ χωρίς φαγητό)	↓ glecaprevir	0,54 (0,44, 0,65)	0,51 (0,45, 0,59)	--	
	↔ ribrentasvir	↔	↔	--	
ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ Κ					
Ανταγωνιστές βιταμίνης Κ	Δεν έχει μελετηθεί.			Συνιστάται στενή παρακολούθηση του INR με όλους τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ. Αυτό οφείλεται στις μεταβολές της ηπατικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Maviret.	

DAA= αμέσως δρώντα αντιϊκά

- Η επίδραση της ριφαμπικίνης στα glecaprevir και ribrentasvir 24 ώρες μετά την τελευταία δόση ριφαμπικίνης.
- Παρουσιάζεται η επίδραση της αταζαναβίρης και της ριτοναβίρης στην πρώτη δόση των glecaprevir και ribrentasvir.
- Οι λήπτες μοσχευμάτων με λοίμωξη από τον HCV που έλαβαν μία διάμεση δόση κυκλοσπορίνης των 100 mg ημερησίως είχαν έως 2,4 φορές μεγαλύτερη έκθεση στο glecaprevir από αυτούς που δεν έλαβαν κυκλοσπορίνη.

Επιπρόσθετες μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκων έγιναν με τα ακόλουθα φαρμακευτικά προϊόντα και δεν έδειξαν κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με το Maviret: αβακαβίρη, αμλοδιπίνη, βουπρενορφίνη, καφεΐνη, δεξτρομεθορφάνη, ντολουτεγκραβίρη, εμτρισιταβίνη, φελοδιπίνη, λαμβουδίνη, λαμοτριγίνη, μεθαδόνη, μιδαζολάμη, ναλοξόνη, νορεθινδρόνη ή άλλα αντισυλληπτικά που περιέχουν μόνο προγεστερόνη, ριλπιβιρίνη, tenofovir alafenamide, και τολβουταμίδη.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν διατίθενται ή είναι περιορισμένα τα δεδομένα (λιγότερες από 300 εκβάσεις εγκυμοσύνης) από την χρήση των glecaprevir ή ribrentasvir στις έγκυες γυναίκες.

Μελέτες σε αρουραίους/ποντικούς με glecaprevir ή ribrentasvir δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα. Στα κουνέλια με το glecaprevir έχει παρατηρηθεί

μητρική τοξικότητα που συνδέεται με απώλεια του εμβρύου, η οποία απέκλεισε την αξιολόγηση του glecaprevir σε κλινικές εκθέσεις σε αυτά τα είδη (βλέπε παράγραφο 5.3). Ως προληπτικό μέτρο, δεν συνιστάται η χρήση του Maviret κατά την εγκυμοσύνη.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν το glecaprevir ή το ribrentasvir απεκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα. Τα διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά δεδομένα σε ζώα έδειξαν απέκκριση των glecaprevir και ribrentasvir στο γάλα (για λεπτομέρειες βλέπε παράγραφο 5.3). Ο κίνδυνος στο θηλάζον βρέφος δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/ θα αποφευχθεί η θεραπεία με Maviret, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα στους ανθρώπους για την επίδραση του glecaprevir και/ή του ribrentasvir στη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν επικίνδυνες επιπτώσεις του glecaprevir ή του ribrentasvir στη γονιμότητα σε εκθέσεις μεγαλύτερες από τις συνιστώμενες δόσεις για τον άνθρωπο (βλέπε παράγραφο 5.3).

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Maviret δεν έχει καμία ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Σε συγκεντρωτικές κλινικές μελέτες Φάσης 2 και 3 σε ενήλικα άτομα που έλαβαν θεραπεία Maviret με λοίμωξη HCV γονότυπου 1, 2, 3, 4, 5 ή 6, οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (συχνότητα εμφάνισης $\geq 10\%$) ήταν η κεφαλαλγία και η κόπωση. Λιγότερο από το 0,1% των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Maviret παρουσίασε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες (παροδική ισχαιμικό επεισόδιο). Η αναλογία των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με Maviret και οι οποίοι διέκοψαν μόνιμα τη θεραπεία λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν 0,1%.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες ταυτοποιήθηκαν σε εγκριτικές μελέτες Φάσης 2 και 3 σε ενήλικες με λοίμωξη από τον HCV με ή χωρίς κίρρωση που έλαβαν θεραπεία με το Maviret για 8, 12 ή 16 εβδομάδες ή κατά τη διάρκεια της εμπειρίας μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται παρακάτω ανά κατηγορία οργάνου συστήματος και συχνότητα. Οι συχνότητες καθορίζονται ως εξής: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $<1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1\ 000$ έως $<1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10\ 000$ έως $<1 / 1\ 000$), πολύ σπάνιες ($<1 / 10\ 000$) ή μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Πίνακας 4: Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν ταυτοποιηθεί με το Maviret

Συχνότητα	Ανεπιθύμητες ενέργειες
<i>Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος</i>	
Όχι συχνές	αγγειοοίδημα
<i>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</i>	
Πολύ συχνές	κεφαλαλγία
<i>Διαταραχές του γαστρεντερικού</i>	
Συχνές	διάρροια, ναυτία
<i>Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού</i>	
Μη γνωστές	κνησμός
<i>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</i>	
Πολύ συχνές	κόπωση
Συχνές	εξασθένιση
<i>Παρακλινικές εξετάσεις</i>	
Συχνές	αύξηση ολικής χολερυθρίνης

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση.

Η ασφάλεια του Maviret σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (συμπεριλαμβανομένων των ασθενών που υποβάλλονται σε αιμοδιύλιση) και χρόνια λοίμωξη από τον HCV γονότυπου 1, 2, 3, 4, 5 ή 6 με αντιροπούμενη ηπατική νόσο (με ή χωρίς κίρρωση) αξιολογήθηκε σε ενήλικες στην EXPEDITION-4 (n=104) και την EXPEDITION-5 (n=101). Στην EXPEDITION-4 οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ήταν ο κνησμός (17%) και η κόπωση (12%) και στην EXPEDITION-5 ο κνησμός (14,9%).

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με ηπατικό ή νεφρικό μόσχευμα

Η ασφάλεια του Maviret αξιολογήθηκε σε 100 ενήλικες ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση ήπατος ή νεφρού και χρόνια λοίμωξη από τον HCV γονότυπου 1, 2, 3, 4 ή 6 χωρίς κίρρωση (MAGELLAN-2). Το συνολικό προφίλ ασφάλειας σε λήπτες μοσχεύματος ήταν συγκρίσιμο με εκείνο που παρατηρήθηκε σε ασθενείς στις μελέτες Φάσης 2 και 3. Ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε ποσοστό μεγαλύτερο από ή ίσο με το 5% των ασθενών που λάμβαναν Maviret για 12 εβδομάδες ήταν η κεφαλαλγία (17%), η κόπωση (16%), η ναυτία (8%) και ο κνησμός (7%).

Ασφάλεια σε ασθενείς με HIV/HCV συλλοίμωξη

Το συνολικό προφίλ ασφάλειας σε ενήλικες ασθενείς με HIV/HCV συλλοίμωξη (ENDURANCE-1 και EXPEDITION-2) ήταν συγκρίσιμο με εκείνο που παρατηρήθηκε σε ενήλικες ασθενείς με HCV λοίμωξη μόνο.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια του Maviret σε έφηβους ασθενείς με λοίμωξη από τον HCV γονότυπου 1-6 βασίστηκε σε δεδομένα από μία Φάσης 2/3 ανοικτού σχεδιασμού μελέτη σε 47 ασθενείς ηλικίας 12 έως <18 ετών που έλαβαν θεραπεία με Maviret για 8 έως 16 εβδομάδες (DORA Μέρος 1). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν ήταν συγκρίσιμες με εκείνες που παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες του Maviret σε ενήλικες.

Αύξηση της χολερυθρίνης του ορού

Στο 1,3% των ασθενών παρατηρήθηκαν αυξήσεις στις τιμές ολικής χολερυθρίνης τουλάχιστον διπλάσιες των ανώτατων φυσιολογικών ορίων (ULN) που σχετίζονται με την επαγόμενη από το glecaprevir αναστολή των μεταφορών χολερυθρίνης και του μεταβολισμού. Οι αυξήσεις της χολερυθρίνης ήταν ασυμπτωματικές, παροδικές και συνήθως εμφανίζονταν νωρίς κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Οι αυξήσεις αφορούσαν κατά κύριο λόγο την έμμεση χολερυθρίνη και δεν σχετίζονται με αυξήσεις της ALT. Αμεση υπερχολερυθριναιμία αναφέρθηκε στο 0,3% των ασθενών.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται παρακάτω.

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475, Λευκωσία
Τηλ: +357 22608607
Φαξ: + 357 22608669
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Οι υψηλότερες καταγεγραμμένες δόσεις που χορηγήθηκαν σε υγιείς εθελοντές είναι 1 200 mg άπαξ ημερησίως για 7 ημέρες για το glecaprevir και 600 mg άπαξ ημερησίως για 10 ημέρες για το ribrentasvir. Ασυμπτωματικές αυξήσεις της ALT του ορού (> 5x ULN) παρατηρήθηκαν σε 1 από τους 70 υγιείς συμμετέχοντες μετά από πολλαπλές δόσεις glecaprevir (700 mg ή 800 mg) άπαξ ημερησίως για \geq 7 ημέρες. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής πρέπει να παρακολουθείται για τυχόν σημεία και συμπτώματα τοξικότητας (βλέπε παράγραφο 4.8). Η κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία πρέπει να εφαρμόζεται αμέσως. Το glecaprevir και το ribrentasvir δεν απομακρύνονται σημαντικά με αιμοδιύλιση.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντιϊκά συστηματικής χορήγησης, αμέσως δρώντα αντιϊκά, κωδικός ATC: J05AP57

Μηχανισμός δράσης

Το Maviret είναι ένας συνδυασμός σταθερής δόσης δύο παν-γονοτυπικών, άμεσα δρώντων αντιϊκών παραγόντων, του glecaprevir (αναστολέας της πρωτεάσης NS3/4A) και του ribrentasvir (αναστολέας της NS5A), που στοχεύει πολλαπλά στάδια στον κύκλο ζωής του HCV.

Glecaprevir

Το glecaprevir είναι ένας παν-γονοτυπικός αναστολέας της NS3/4A πρωτεάσης του HCV, η οποία είναι απαραίτητη για την πρωτεολυτική διάσπαση της πολυπρωτεΐνης που κωδικοποιείται από τον HCV (σε ώριμες μορφές των πρωτεϊνών NS3, NS4A, NS4B, NS5A και NS5B) και είναι απαραίτητη για την αντιγραφή του ιού.

Pibrentasvir

Το pibrentasvir είναι ένας παν-γονοτυπικός αναστολέας της NS5A του HCV, η οποία είναι απαραίτητη για την αντιγραφή του ιικού RNA και τη συγκρότηση του ιού. Ο μηχανισμός δράσης του pibrentasvir έχει χαρακτηριστεί με βάση την αντιϊκή δράση σε κυτταρικές καλλιέργειες και μελέτες χαρτογράφησης αντοχής σε φάρμακα.

Αντιϊκή δράση

Οι τιμές EC₅₀ των glecaprevir και pibrentasvir έναντι των πλήρους μήκους ή των χιμαιρικών ρεπλικονίων που κωδικοποιούν την NS3 ή την NS5A από εργαστηριακά στελέχη παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5. Δραστικότητα των glecaprevir και pibrentasvir έναντι ρεπλικονίων των HCV γονότυπων 1-6 σε κυτταρικές σειρές

Υπότυπος HCV	Glecaprevir 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 = μη διαθέσιμο

Η *in vitro* δραστικότητα του glecaprevir μελετήθηκε επίσης σε μια βιοχημική ανάλυση, με παρόμοια χαμηλές τιμές IC₅₀ σε όλους τους γονότυπους.

Οι τιμές EC₅₀ των glecaprevir και pibrentasvir έναντι χιμαιρικών ρεπλικονίων που κωδικοποιούν την NS3 ή την NS5A από κλινικά απομονωμένα κύτταρα παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6. Δραστικότητα των glecaprevir και pibrentasvir έναντι παροδικών ρεπλικονίων των HCV γονότυπων 1-6 που περιέχουν NS3 ή NS5A σε κλινικά απομονωμένα κύτταρα

Υπότυπος HCV	Glecaprevir		Pibrentasvir	
	Αριθμός κλινικά απομονωμένων κυττάρων	Διάμεση τιμή EC ₅₀ , nM (εύρος)	Αριθμός κλινικά απομονωμένων κυττάρων	Διάμεση τιμή EC ₅₀ , nM (εύρος)
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 = μη διαθέσιμο

Αντοχή

Σε κυτταρική καλλιέργεια

Οι υποκαταστάσεις αμινοξέων στην NS3 ή την NS5A που επιλέχθηκαν στην κυτταρική καλλιέργεια ή ήταν σημαντικές για την κατηγορία των αναστολέων χαρακτηρίστηκαν φαινοτυπικά σε ρεπλικόνια.

Οι υποκαταστάσεις που ήταν σημαντικές για την κατηγορία των αναστολέων της πρωτεάσης HCV στις θέσεις 36, 43, 54, 55, 56, 155, 166 ή 170 της NS3 δεν είχαν επίδραση στη δραστικότητα του glecaprevir. Οι υποκαταστάσεις στη θέση αμινοξέων 168 της NS3 δεν είχαν επίδραση στο γονότυπο 2, ενώ μερικές υποκαταστάσεις στη θέση 168 μείωσαν την ευαισθησία στο glecaprevir έως και 55 φορές (γονότυποι 1, 3, 4) ή μείωσαν την ευαισθησία κατά > 100 φορές (γονότυπος 6). Μερικές υποκαταστάσεις στη θέση 156 μείωσαν την ευαισθησία στο glecaprevir (γονότυποι 1 έως 4) κατά > 100 φορές. Οι υποκαταστάσεις στη θέση αμινοξέων 80 δεν μείωσαν την ευαισθησία στο glecaprevir εκτός από το Q80R στον γονότυπο 3a, ο οποίος μείωσε την ευαισθησία στο glecaprevir κατά 21 φορές.

Οι μεμονωμένες υποκαταστάσεις που ήταν σημαντικές για την κατηγορία του αναστολέα της NS5A στις θέσεις 24, 28, 30, 31, 58, 92 ή 93 της NS5A στους γονότυπους 1 έως 6 δεν είχαν επίδραση στη δραστικότητα του pibrentasvir. Συγκεκριμένα, στον γονότυπο 3a, τα A30K ή Y93H δεν είχαν επίδραση στη δραστικότητα του pibrentasvir. Μερικοί συνδυασμοί υποκαταστάσεων στους γονότυπους 1a και 3a (συμπεριλαμβανομένου του A30K+Y93H στο γονότυπο 3a) έδειξαν μειώσεις στην ευαισθησία στο pibrentasvir. Στο ρεπλικόνιο γονότυπου 3b, η παρουσία των φυσικών απαντώντων πολυμορφισμών K30 και M31 σε NS5A μείωσε την ευαισθησία στο pibrentasvir κατά 24 φορές σε σχέση με τη δραστικότητα του pibrentasvir στο ρεπλικόνιο γονότυπου 3a.

Σε κλινικές μελέτες

Μελέτες σε ενήλικες ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία και σε ενήλικες ασθενείς που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη (pegIFN), ριμπαβιρίνη (RBV) και/ή sofosbuvir με ή χωρίς κίρρωση

Είκοσι δύο από τους περίπου 2.300 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Maviret για 8, 12 ή 16 εβδομάδες σε εγκριτικές κλινικές μελέτες Φάσης 2 και 3 παρουσίασαν ιολογική αποτυχία (2 με λοίμωξη γονότυπου 1, 2 με λοίμωξη γονότυπου 2, 18 με λοίμωξη γονότυπου 3).

Από τους 2 ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 1 που παρουσίασαν ιολογική αποτυχία, ο ένας είχε προκαλούμενη από τη θεραπεία A156V υποκατάσταση στην NS3 και Q30R/L31M/H58D υποκατάσταση στην NS5A και ο άλλος είχε Q30R/H58D υποκατάσταση (ενώ το Y93N εμφανιζόταν κατά την έναρξη και μετά τη θεραπεία) στην NS5A.

Από τους 2 ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 2, δεν παρατηρήθηκαν προκαλούμενες από τη θεραπεία υποκαταστάσεις στην NS3 ή την NS5A (ο πολυμορφισμός M31 στην NS5A υπήρχε κατά την έναρξη και μετά τη θεραπεία και στους δύο ασθενείς).

Από τους 18 ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 3 που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με Maviret για 8, 12 ή 16 εβδομάδες, οι οποίοι παρουσίασαν ιολογική αποτυχία, παρατηρήθηκαν προκαλούμενες από τη θεραπεία υποκαταστάσεις NS6H/N, Q80K/R, A156G ή Q168L/R στην NS3 σε 11 ασθενείς. Οι A166S ή Q168R εμφανίζονταν κατά την έναρξη και μετά τη θεραπεία σε 5 ασθενείς. Οι προκαλούμενες από τη θεραπεία υποκαταστάσεις στις θέσεις N28A, A30G/K, L31F, P58T ή Y93H της NS5A παρατηρήθηκαν σε 16 ασθενείς και 13 ασθενείς είχαν την A30K (n=9) ή Y93H (n=5) κατά την έναρξη και μετά τη θεραπεία.

Μελέτες σε ενήλικες ασθενείς με ή χωρίς αντιρροπούμενη κίρρωση που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με αναστολείς NS3/4A πρωτεάσης και/ή αναστολείς NS5A

Δέκα από τους 113 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Maviret για 12 ή 16 εβδομάδες στη μελέτη MAGELLAN-1 παρουσίασαν ιολογική αποτυχία. Από τους 10 ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 1 με ιολογική αποτυχία, σε 7 ασθενείς παρατηρήθηκαν προκαλούμενες από τη θεραπεία υποκαταστάσεις V36A/M, R155K/T, A156G/T/V ή D168A/T στην NS3. Πέντε από τους 10 είχαν συνδυασμούς V36M, Y56H, R155K/T ή D168A/E στην NS3 κατά την έναρξη και μετά τη θεραπεία. Όλοι οι ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 1 με ιολογική αποτυχία είχαν μία ή περισσότερες υποκαταστάσεις L/M28M/T/V, Q30E/G/H/K/L/R, L31M, διαγραφή P32 και H58C/D ή Y93H κατά την έναρξη, με επιπλέον προκαλούμενες από τη θεραπεία υποκαταστάσεις M28A/G, P29Q/R, Q30K, H58D ή Y93H σε 7 από τους ασθενείς κατά την αποτυχία.

Δεκατρείς από τους 177 ασθενείς με χρόνια λοίμωξη από HCV γονότυπου 1 (όλες οι ιολογικές αποτυχίες είχαν λοίμωξη γονότυπου 1α) που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με αναστολέα NS5A + SOF και έλαβαν θεραπεία με Maviret στη μελέτη B16-439 για 12 εβδομάδες (9 από τους 13) ή 16 εβδομάδες (4 από τους 13) παρουσίασαν ιολογική αποτυχία. Από τις 13 ιολογικές αποτυχίες, σε 4 ασθενείς παρατηρήθηκαν προκαλούμενες από τη θεραπεία υποκαταστάσεις στην NS3 κατά τη χρονική στιγμή της αποτυχίας: A156V (n = 2) ή R155W + A156G (n = 2), ενώ 3 από αυτούς τους 4 ασθενείς είχαν, επίσης, την υποκατάσταση Q80K κατά την έναρξη και κατά τη χρονική στιγμή της αποτυχίας. Σε δώδεκα από τις 13 ιολογικές αποτυχίες ανιχνεύθηκαν ένας ή περισσότεροι πολυμορφισμοί NS5A σε θέσεις αμινοξέων υπογραφής (M28V/T, Q30E/H/N/R, L31M/V, H58D, E62D/Q ή Y93H/N) κατά την έναρξη, και 10 από τις 13 ανέπτυξαν πρόσθετες υποκαταστάσεις στην NS5A [M28A/S/T (n = 3), Q30N (n = 1), L31M/V (n = 2), P32del (n = 1), H58D (n = 4), E62D (n = 1)] κατά τη χρονική στιγμή της αποτυχίας της θεραπείας.

Επίδραση των πολυμορφισμών αμινοξέων του HCV κατά την έναρξη στην ανταπόκριση στη θεραπεία

Για να διερευνηθεί η σχέση μεταξύ των πολυμορφισμών κατά την έναρξη και της έκβασης της θεραπείας και να περιγραφούν οι υποκαταστάσεις που παρατηρήθηκαν κατά την ιολογική αποτυχία,

διεξήχθη μια συγκεντρωτική ανάλυση ενήλικων ασθενών που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία και ασθενών που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη, ριμπαβιρίνη και/ή sofosbuvir που έλαβαν Maviret σε κλινικές μελέτες Φάσης 2 και Φάσης 3. Οι πολυμορφισμοί κατά την έναρξη που σχετίζονται με μια ειδική για τον υπότυπο αλληλουχία αναφοράς στις θέσεις αμινοξέων 155, 156 και 168 της NS3 και 24, 28, 30, 31, 58, 92 και 93 της NS5A αξιολογήθηκαν σε ένα όριο ανίχνευσης 15% με αλληλούχιση νέας γενιάς. Οι πολυμορφισμοί κατά την έναρξη στην NS3 ανιχνεύθηκαν σε 1,1% (9/845), 0,8% (3/398), 1,6% (10/613), 1,2% (2/164), 41,9% (13/31) και 2,9% (1/34) των ασθενών με HCV λοίμωξη γονότυπου 1, 2, 3, 4, 5 και 6, αντίστοιχα. Οι πολυμορφισμοί κατά την έναρξη στην NS5A ανιχνεύθηκαν σε 26,8% (225/841), 79,8% (331/415), 22,1% (136/615), 49,7% (80/161), 12,9% (4/31) και 54,1% (20/37) των ασθενών με HCV λοίμωξη γονότυπου 1, 2, 3, 4, 5 και 6, αντίστοιχα.

Γονότυπος 1, 2, 4, 5 και 6: Οι πολυμορφισμοί κατά την έναρξη στους γονότυπους 1, 2, 4, 5 και 6 δεν είχαν καμία επίδραση στην έκβαση της θεραπείας.

Γονότυπος 3: Για ασθενείς που έλαβαν το συνιστώμενο σχήμα (n=313), οι πολυμορφισμοί κατά την έναρξη στην NS5A (συμπεριλαμβανομένου του Y93H) ή την NS3 δεν είχαν σημαντική επίδραση στην έκβαση της θεραπείας. Όλοι οι ασθενείς (15/15) με Y93H και 77% (17/22) αυτών με A30K στην NS5A κατά την έναρξη, πέτυχαν SVR12. Ο συνολικός επιπολασμός των A30K και Y93H κατά την έναρξη ήταν 7,0% και 4,8% αντίστοιχα. Η ικανότητα αξιολόγησης της επίδρασης των πολυμορφισμών κατά την έναρξη στην NS5A ήταν περιορισμένη μεταξύ των ασθενών με κίρρωση που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία και των ασθενών που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία λόγω χαμηλού επιπολασμού A30K (3,0%, 4/132) ή Y93H (3,8%, 5/132).

Διασταυρούμενη αντοχή

In vitro δεδομένα υποδηλώνουν ότι η πλειοψηφία των υποκαταστάσεων που σχετίζονται με την αντοχή στην NS5A στις θέσεις αμινοξέων 24, 28, 30, 31, 58, 92 ή 93 που προσδίδουν αντίσταση στα ombitasvir, daclatasvir, ledipasvir, elbasvir, ή velpatasvir παρέμειναν ευαίσθητα στο ribirentasvir. Μερικοί συνδυασμοί των υποκαταστάσεων της NS5A σε αυτές τις θέσεις έδειξαν μειώσεις στην ευαισθησία στο ribirentasvir. Το glecaprevir ήταν πλήρως δραστικό έναντι υποκαταστάσεων που σχετίζονταν με την αντοχή στην NS5A, ενώ το ribirentasvir ήταν πλήρως δραστικό έναντι υποκαταστάσεων που σχετίζονταν με την αντοχή στην NS3. Τόσο το glecaprevir όσο και το ribirentasvir ήταν πλήρως δραστικά έναντι υποκαταστάσεων που σχετίζονται με αντοχή σε νουκλεοτιδικούς και μη νουκλεοτιδικούς αναστολείς της NS5B.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Ο Πίνακας 7 συνοψίζει τις κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν με το Maviret σε *ενήλικες και έφηβους* ασθενείς με λοίμωξη από τον HCV γονότυπου 1, 2, 3, 4, 5 ή 6.

Πίνακας 7: Κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν με το Maviret σε ασθενείς με λοίμωξη από τον HCV γονότυπου 1, 2, 3, 4, 5 ή 6

Γονότυπος (GT)	Κλινική μελέτη	Περίληψη του σχεδιασμού της μελέτης
TN και PRS-TE ασθενείς χωρίς κίρρωση		
Γονότυπος 1	ENDURANCE-1 ^α	Maviret για 8 εβδομάδες (n=351) ή 12 εβδομάδες (n=352)
	SURVEYOR-1	Maviret για 8 εβδομάδες (n=34)
Γονότυπος 2	ENDURANCE-2	Maviret (n=202) ή Εικονικό φάρμακο (n=100) για 12 εβδομάδες
	SURVEYOR-2 ^β	Maviret για 8 εβδομάδες (n=199) ή 12 εβδομάδες (n=25)
Γονότυπος 3	ENDURANCE-3	Maviret για 8 εβδομάδες (n=157) ή 12 εβδομάδες (n=233) Sofosbuvir + daclatasvir για 12 εβδομάδες (n=115)
	SURVEYOR-2	Maviret για 8 εβδομάδες (TN μόνο, n=29) ή 12 εβδομάδες (n=76) ή 16 εβδομάδες (TE μόνο, n=22)
Γονότυπος 4, 5, 6	ENDURANCE-4	Maviret για 12 εβδομάδες (n=121)
	ENDURANCE-5,6	Maviret για 8 εβδομάδες (n=75)
	SURVEYOR-1	Maviret για 12 εβδομάδες (n=32)
	SURVEYOR-2 ^γ	Maviret για 8 εβδομάδες (n=58)
Γονότυπος 1-6	VOYAGE-1 ^{στ}	Maviret για 8 εβδομάδες (γονότυπος 1, 2, 4, 5 και 6 και γονότυπος 3 TN) (n=356) ή 16 εβδομάδες (γονότυπος 3 TE μόνο) (n=6)
TN και PRS-TE ασθενείς με κίρρωση		
Γονότυπος 1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION-1	Maviret για 12 εβδομάδες (n=146)
Γονότυπος 3	SURVEYOR-2 ^δ	Maviret για 12 εβδομάδες (TN μόνο, n=64) ή 16 εβδομάδες (TE μόνο, n=51)
Γονότυπος 5, 6	ENDURANCE-5,6	Maviret για 12 εβδομάδες (n=9)
Γονότυπος 1-6	VOYAGE-2 ^{στ}	Maviret για 12 εβδομάδες (γονότυπος 1, 2, 4, 5 και 6 και γονότυπος 3 TN) (n=157) ή 16 εβδομάδες (γονότυπος 3 TE μόνο) (n=3)
Γονότυπος 1-6	EXPEDITION-8	Maviret για 8 εβδομάδες (n=343) (TN μόνο)
Ασθενείς με CKD σταδίου 3β, 4 και 5 με ή χωρίς κίρρωση		
Γονότυπος 1-6	EXPEDITION-4	Maviret για 12 εβδομάδες (n=104)
Γονότυπος 1-6	EXPEDITION-5	Maviret για 8 εβδομάδες (n=84) ή 12 εβδομάδες (n=13) ή 16 εβδομάδες (n=4)
Ασθενείς με εμπειρία σε NS5A αναστολέα και/ή PI με ή χωρίς κίρρωση		
Γονότυπος 1, 4	MAGELLAN-1 ^ε	Maviret για 12 εβδομάδες (n=66) ή 16 εβδομάδες (n=47)
Γονότυπος 1	B16-439	Maviret για 12 εβδομάδες (n=78) ή 16 εβδομάδες (n=78) ή Maviret + RBV για 12 εβδομάδες (n=21) ^ς
Ασθενείς με HIV/HCV συλλοίμωξη με ή χωρίς κίρρωση		
Γονότυπος 1-6	EXPEDITION-2	Maviret για 8 εβδομάδες (n=137) ή 12 εβδομάδες (n=16)
Λήπτες ηπατικού ή νεφρικού μοσχεύματος		
GT1-6	MAGELLAN-2	Maviret για 12 εβδομάδες (n=100)
Έφηβοι ασθενείς (12 έως < 18 ετών)		
GT1-6	DORA (Μέρος 1) ^α	Maviret για 8 εβδομάδες (n=44) ή 16 εβδομάδες (n=3)

TN= ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, PRS-TE=ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία (συμπεριλαμβανομένης προηγούμενης θεραπείας που περιλάμβανε pegIFN (ή IFN), και/ή RBV και/ή sofosbuvir), PI=αναστολείς πρωτεάσης, CKD=χρόνια νεφρική νόσος

- α. Η ENDURANCE-1 περιλάμβανε 33 ασθενείς με συλλοίμωξη HIV-1. Η DORA περιλάμβανε 3 ασθενείς με συλλοίμωξη HIV-1.
- β. Γονότυπος 2 από τη SURVEYOR-2 Μέρος 1 και 2 - Maviret για 8 εβδομάδες (n=54) ή 12 εβδομάδες (n=25), γονότυπος 2 από τη SURVEYOR-2 Μέρος 4 - Maviret για 8 εβδομάδες (n=145).
- γ. Γονότυπος 3 χωρίς κίρρωση από τη SURVEYOR-2 Μέρος 1 και 2 - Maviret για 8 εβδομάδες (n=29) ή 12 εβδομάδες (n=54), γονότυπος 3 χωρίς κίρρωση από τη SURVEYOR-2 Μέρος 3 - Maviret για 12 εβδομάδες (n=22) ή 16 εβδομάδες (n=22).
- δ. Γονότυπος 3 με κίρρωση από τη SURVEYOR-2 Μέρος 2 - Maviret για 12 εβδομάδες (n=24) ή 16 εβδομάδες (n=4), γονότυπος 3 με κίρρωση από τη SURVEYOR-2 Μέρος 3 - Maviret για 12 εβδομάδες (n=40) ή 16 εβδομάδες (n=47).
- ε. Γονότυπος 1, 4 από τη MAGELLAN-1 Μέρος 1 - Maviret για 12 εβδομάδες (n=22), γονότυπος 1, 4 από τη MAGELLAN-1 Μέρος 2 - Maviret για 12 εβδομάδες (n=44) ή 16 εβδομάδες (n=47).
- στ. Η VOYAGE-1 και η VOYAGE-2 ήταν Ασιατικές περιφερειακές μελέτες.
- ζ. Το Maviret δεν συνιστάται για την επαναθεραπεία ασθενών με προηγούμενη έκθεση σε αναστολείς NS3/4A και/ή NS5A (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι τιμές HCV RNA στον ορό μετρήθηκαν κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών χρησιμοποιώντας το COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV test (έκδοση 2.0) της Roche με ένα κατώτερο όριο ποσοτικοποίησης (LLOQ) 15 IU/mL (εκτός από τις SURVEYOR-1 και SURVEYOR-2 που χρησιμοποίησαν το COBAS TaqMan real-time reverse transcriptase-PCR (RT-PCR) v. 2.0 της Roche με LLOQ 25 IU/mL). Η μακροχρόνια ιολογική ανταπόκριση (SVR12), η οποία ορίστηκε ως HCV RNA μικρότερο από LLOQ στις 12 εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας, ήταν το κύριο καταληκτικό σημείο σε όλες τις μελέτες για τον καθορισμό του ποσοστού ίασης του HCV.

Κλινικές μελέτες σε ασθενείς με ή χωρίς κίρρωση που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία ή είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία

Από τους 2409 ενήλικες ασθενείς με αντιρροπούμενη ηπατική νόσο (με ή χωρίς κίρρωση) που έλαβαν θεραπεία και είτε δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία είτε είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με συνδυασμούς πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης, ριμπαβιρίνης και/ή sofosbuvir, η διάμεση ηλικία ήταν 53 έτη (εύρος: 19 έως 88). Το 73,3% δεν είχε λάβει προηγούμενη θεραπεία, το 26,7% είχε εμπειρία σε θεραπεία με συνδυασμό που περιέχει είτε sofosbuvir, ριμπαβιρίνη και/ή πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη, το 40,3% είχε HCV γονότυπου 1, το 19,8% είχε HCV γονότυπου 2, το 27,8% είχε HCV γονότυπου 3, το 8,1% είχε HCV γονότυπου 4, το 3,4% είχε HCV γονότυπου 5-6, το 13,1% ήταν ≥ 65 ετών, το 56,6% ήταν άνδρες, το 6,2% ήταν μαύροι, το 12,3% είχε κίρρωση, το 4,3% είχε σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή νεφρική νόσο τελικού σταδίου, το 20,0% είχε δείκτη μάζας σώματος τουλάχιστον 30 kg ανά m², το 7,7% είχε HIV-1 συλλοίμωξη και το διάμεσο αρχικό επίπεδο HCV RNA ήταν 6,2 log₁₀ IU/mL.

Πίνακας 8: SVR12 σε ενήλικες ασθενείς που είτε δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία είτε είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία^a με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη, ριμπαβιρίνη και/ή sofosbuvir με λοίμωξη γονότυπου 1, 2, 4, 5 και 6 που έλαβαν θεραπεία για τη συνιστώμενη διάρκεια (συγκεντρωτικά δεδομένα από ENDURANCE-1^b, SURVEYOR-1, -2, και EXPEDITION-1,2^b, -4 και 8)

	Γονότυπος 1	Γονότυπος 2	Γονότυπος 4	Γονότυπος 5	Γονότυπος 6
SVR12 σε ασθενείς χωρίς κίρρωση					
8 εβδομάδες	99,2% (470/474)	98,1% (202/206)	95,2% (59/62)	100% (2/2)	92,3% (12/13)
Έκβαση σε ασθενείς χωρίς SVR12					
Ιολογική αποτυχία υπό θεραπεία (VF)	0,2% (1/474)	0% (0/206)	0% (0/62)	0% (0/2)	0% (0/13)
Υποτροπή ^γ	0% (0/471)	1,0% (2/204)	0% (0/61)	0% (0/2)	0% (0/13)
Άλλο ^δ	0,6% (3/474)	1,0% (2/206)	4,8% (3/62)	0% (0/2)	7,7% (1/13)

SVR12 σε ασθενείς με κίρρωση					
8 εβδομάδες	97,8% (226/231)	100% (26/26)	100% (13/13)	100% (1/1)	100% (9/9)
12 εβδομάδες	96,8% (30/31)	90,0% (9/10)	100% (8/8)	---	100% (1/1)
Έκβαση σε ασθενείς χωρίς SVR12					
Ιολογική αποτυχία υπό θεραπεία (VF)	0% (0/262)	0% (0/36)	0% (0/21)	0% (0/1)	0% (0/10)
Υποτροπή ^γ	0,4% (1/256)	0% (0/35)	0% (0/20)	0% (0/1)	0% (0/10)
Άλλο ^δ	1,9% (5/262)	2,8% (1/36)	0% (0/21)	0% (0/1)	0% (0/10)

VF=ιολογική αποτυχία

α. Το ποσοστό των ασθενών με προηγούμενη εμπειρία σε θεραπεία με PRS είναι 26%, 14%, 24%, 0% και 13% για τους γονότυπους 1, 2, 4, 5 και 6, αντίστοιχα. Κανένας από τους ασθενείς με γονότυπο 5 δεν είχαν εμπειρία με PRS και 3 ασθενείς με γονότυπο 6 είχαν εμπειρία με PRS.

β. Περιλαμβάνει το σύνολο των 154 ασθενών που έχουν συλλοίμωξη με HIV-1 στην ENDURANCE-1 και EXPEDITION-2 οι οποίοι έλαβαν την συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας.

γ. Η υποτροπή ορίζεται ως HCV RNA \geq LLOQ μετά από ανταπόκριση στο τέλος της θεραπείας μεταξύ εκείνων που ολοκλήρωσαν τη θεραπεία.

δ. Περιλαμβάνει ασθενείς που διέκοψαν λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, απώλειας κατά την παρακολούθηση, ή απόσυρσης του ασθενούς.

Από τους ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 1-, 2-, 4-, 5- ή 6- με νεφρική νόσο τελικού σταδίου που εντάχθηκαν στη μελέτη EXPEDITION-4, το 97,8% (91/93) πέτυχε SVR12 χωρίς ιολογικές αποτυχίες.

Κλινική μελέτη σε ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 5 ή 6

Η ENDURANCE-5,6 ήταν μια ανοικτού σχεδιασμού μελέτη σε 84 ενήλικες ασθενείς με λοίμωξη HCV γονότυπου 5 (N = 23) ή 6 (N = 61) οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία (TN) ή είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με συνδυασμούς πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης, ριμπαβιρίνης και/ή sofosbuvir (TE-PRS). Οι ασθενείς χωρίς κίρρωση έλαβαν Maviret για 8 εβδομάδες και οι ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση έλαβαν Maviret για 12 εβδομάδες. Από τους 84 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία, η διάμεση ηλικία ήταν 59 έτη (εύρος 24-79), το 27% είχε HCV γονότυπο 5, το 73% είχε HCV γονότυπο 6, το 54% ήταν γυναίκες, το 30% ήταν Λευκοί, το 68% ήταν Ασιάτες, το 90% ήταν HCV TN, το 11% είχε αντιρροπούμενη κίρρωση.

Το συνολικό ποσοστό SVR12 ήταν 97,6% (82/84). Το ποσοστό SVR12 ήταν 95,7% (22/23) για τους ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 5 και 98,4% (60/61) για τους ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 6. Ένας ασθενής με λοίμωξη γονότυπου 5 χωρίς κίρρωση, ο οποίος δεν είχε λάβει προηγούμενη θεραπεία, παρουσίασε υποτροπή και ένας ασθενής με λοίμωξη γονότυπου 6 με αντιρροπούμενη κίρρωση, ο οποίος δεν είχε λάβει προηγούμενη θεραπεία, παρουσίασε ιολογική αποτυχία κατά τη θεραπεία.

Ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 1, 2, 4, 5 ή 6 με κίρρωση που έλαβαν 8 εβδομάδες Maviret

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Maviret χορηγούμενου για 8 εβδομάδες σε ενήλικες ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 1, 2, 4, 5 ή 6 με αντιρροπούμενη κίρρωση που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία αξιολογήθηκε σε μια μονού σκέλους, ανοικτού σχεδιασμού μελέτη (EXPEDITION-8).

Στους 280 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία, η διάμεση ηλικία ήταν τα 60 έτη (εύρος: 34 έως 88), το 81,8% είχε HCV λοίμωξη γονότυπου 1, το 10% είχε HCV λοίμωξη γονότυπου 2, το 4,6% είχε HCV λοίμωξη γονότυπου 4, το 0,4% είχε HCV λοίμωξη γονότυπου 5, το 3,2% HCV λοίμωξη γονότυπου 6, το 60% ήταν άνδρες, το 9,6% ήταν Μαύροι.

Το συνολικό ποσοστό SVR12 ήταν 98,2% (275/280). Δεν υπήρξαν ιολογικές αποτυχίες.

Ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 3

Η αποτελεσματικότητα του Maviret σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C γονότυπου 3 που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία ή είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με συνδυασμούς πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης, ριμπαβιρίνης και/ή sofosbuvir, παρουσιάστηκε στις κλινικές μελέτες ENDURANCE-3 (ενήλικες χωρίς κίρρωση που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία), EXPEDITION-8 (ενήλικες με κίρρωση που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία), και SURVEYOR-2 Μέρος 3 (ενήλικες με ή χωρίς κίρρωση και/ή που έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία).

Η ENDURANCE-3 ήταν μια μερικώς τυχαιοποιημένη, ανοικτού σχεδιασμού, ελεγχόμενη με δραστική ουσία μελέτη σε ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 3 που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν (2:1) είτε σε Maviret για 12 εβδομάδες είτε στον συνδυασμό sofosbuvir με daclatasvir για 12 εβδομάδες. Στη συνέχεια η μελέτη περιέλαβε ένα τρίτο σκέλος (το οποίο δεν ήταν τυχαιοποιημένο) με Maviret για 8 εβδομάδες. Η EXPEDITION-8 ήταν μια μονού σκέλους, ανοικτού σχεδιασμού μελέτη με χορήγηση Maviret για 8 εβδομάδες, σε ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση και λοίμωξη γονότυπου 1, 2, 3, 4, 5 ή 6 που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία. Το Μέρος 3 της SURVEYOR-2 ήταν μια ανοικτού σχεδιασμού μελέτη που αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα του Maviret χορηγούμενο για 16 εβδομάδες σε ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 3 χωρίς κίρρωση και με αντιρροπούμενη κίρρωση που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία. Μεταξύ των ασθενών που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, το 46% (42/91) δεν ανταποκρίθηκε σε προηγούμενη αγωγή που περιλάμβανε sofosbuvir.

Πίνακας 9: SVR12 σε ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 3 χωρίς κίρρωση που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία (ENDURANCE-3)

SVR	Maviret 8 εβδομάδες N=157	Maviret 12 εβδομάδες N=233	SOF+DCV 12 εβδομάδες N=115
	94,9% (149/157)	95,3% (222/233)	96,5% (111/115)
		Διαφορά θεραπείας -1,2%; 95% διάστημα εμπιστοσύνης (-5,6% έως 3,1%)	
	Διαφορά θεραπείας -0,4%; 97,5% διάστημα εμπιστοσύνης (-5,4% έως 4,6%)		
Έκβαση για ασθενείς χωρίς SVR12			
Ιολογική αποτυχία υπό θεραπεία	0,6% (1/157)	0,4% (1/233)	0% (0/115)
Υποτροπή ^α	3,3% (5/150)	1,4% (3/222)	0,9% (1/114)
Άλλο ^β	1,3% (2/157)	3,0% (7/233)	2,6% (3/115)

α. Η υποτροπή ορίζεται ως HCV RNA \geq LLOQ μετά από ανταπόκριση στο τέλος της θεραπείας μεταξύ εκείνων που ολοκλήρωσαν τη θεραπεία.

β. Περιλαμβάνει ασθενείς που διέκοψαν λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, απώλειας κατά την παρακολούθηση, ή απόσυρσης του ασθενούς.

Σε μια συγκεντρωτική ανάλυση μη κίρρωτικών ενήλικων ασθενών που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία (συμπεριλαμβανομένων δεδομένων Φάσης 2 και 3) όπου η SVR12 αξιολογήθηκε σύμφωνα με την παρουσία της αρχικής A30K, επιτεύχθηκε αριθμητικά χαμηλότερο ποσοστό SVR12 σε ασθενείς με A30K που έλαβαν θεραπεία για 8 εβδομάδες σε σύγκριση με αυτούς που έλαβαν θεραπεία για 12 εβδομάδες [78% (14/18) έναντι 93% (13/14)].

Πίνακας 10: SVR12 σε ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 3 με ή χωρίς κίρρωση (SURVEYOR-2 Μέρος 3 και EXPEDITION-8)

	Ασθενείς με κίρρωση που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία	Ασθενείς με κίρρωση που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία	Ασθενείς με ή χωρίς κίρρωση που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία
	Maviret 8 εβδομάδες (N=63)	Maviret 12 εβδομάδες (N=40)	Maviret 16 εβδομάδες (N=69)
SVR	95,2% (60/63)	97,5% (39/40)	95,7% (66/69)
Έκβαση σε ασθενείς χωρίς SVR12			
Ιολογική αποτυχία υπό θεραπεία	0% (0/63)	0% (0/40)	1,4% (1/69)
Υποτροπή ^α	1,6% (1/62)	0% (0/39)	2,9% (2/68)
Άλλο ^β	3,2% (2/63)	2,5% (1/40)	0% (0/69)
SVR σε κατάσταση κίρρωσης			
Χωρίς κίρρωση	NA	NA	95,5% (21/22)
Με κίρρωση	95,2% (60/63)	97,5% (39/40)	95,7% (45/47)

α. Η υποτροπή ορίζεται ως HCV RNA \geq LLOQ μετά από ανταπόκριση στο τέλος της θεραπείας μεταξύ εκείνων που ολοκλήρωσαν τη θεραπεία.

β. Περιλαμβάνει ασθενείς που διέκοψαν λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών, απώλειας κατά την παρακολούθηση, ή απόσυρσης του ασθενούς.

Από τους ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 3 με νεφρική νόσο τελικού σταδίου που εντάχθηκαν στη μελέτη EXPEDITION-4, το 100% (11/11) πέτυχε SVR12.

Ασθενείς με λοίμωξη γονότυπου 3b

Ο γονότυπος 3b είναι ένας υπότυπος που αναφέρθηκε σε σχετικά μικρό αριθμό ασθενών που έχουν μολυνθεί από HCV στην Κίνα και σε λίγες χώρες της Νότιας και της Νοτιοανατολικής Ασίας, αλλά σπάνια εκτός αυτής της περιοχής. Οι μελέτες VOYAGE-1 και VOYAGE-2 διεξήχθησαν στην Κίνα, τη Σιγκαπούρη και τη Νότια Κορέα σε γονότυπους HCV 1-6 σε ενήλικες ασθενείς χωρίς κίρρωση (VOYAGE-1) ή με αντιρροπούμενη κίρρωση (VOYAGE-2) που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία (TN) ή που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με τους συνδυασμούς ιντερφερόνης, πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης, ριμπαβιρίνης και/ή sofosbuvir (TE-PRS). Όλοι οι ασθενείς χωρίς κίρρωση ή με αντιρροπούμενη κίρρωση έλαβαν 8 ή 12 εβδομάδες Maviret, αντίστοιχα, εκτός των ασθενών γονότυπου 3 TE-PRS που έλαβαν 16 εβδομάδες Maviret. Τα συνολικά ποσοστά SVR12 ήταν 97,2% (352/362) και 99,4% (159/160) στην VOYAGE-1 και στην VOYAGE-2, αντίστοιχα.

Στους ασθενείς γονότυπου 3b χωρίς κίρρωση παρατηρήθηκε ένα αριθμητικά χαμηλότερο ποσοστό SVR12 58,3% (7/12) [62,5% (5/8) για ασθενείς TN και 50% (2/4) για ασθενείς TE-PRS] σε σύγκριση με τους ασθενείς γονότυπου 3a χωρίς κίρρωση (92,9% (13/14)). Τρεις ασθενείς γονότυπου 3b TN παρουσίασαν υποτροπή και δύο ασθενείς γονότυπου 3b TE-PRS παρουσίασαν ιολογική αποτυχία κατά τη θεραπεία. Μεταξύ των ασθενών με αντιρροπούμενη κίρρωση, το συνολικό ποσοστό SVR12 για τους ασθενείς που είχαν μολυνθεί με ιό γονότυπου 3b ήταν 87,5% (7/8) [85,7% (6/7) για ασθενείς TN και 100% (1/1) για ασθενείς TE-PRS] και 100% (6/6) για τους ασθενείς που είχαν μολυνθεί με ιό γονότυπου 3a. Ένας ασθενής γονότυπου 3b TN παρουσίασε υποτροπή.

Το συνολικό ποσοστό SVR12 από κλινικές μελέτες σε ενήλικες ασθενείς με ή χωρίς κίρρωση χωρίς προηγούμενη θεραπεία ή με προηγούμενη θεραπεία

Σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία (TN) ή που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με τους συνδυασμούς ιντερφερόνης, πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης, ριμπαβιρίνης και/ή sofosbuvir (TE-PRS) που έλαβαν τη συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας, συνολικό ποσοστό 97,5% (1395/1431) πέτυχε SVR12 ενώ το 0,2% (3/1431) παρουσίασε ιολογική αποτυχία κατά τη θεραπεία και το 0,9% (12/1407) παρουσίασε υποτροπή μετά τη θεραπεία.

Σε TN ή TE-PRS ασθενείς με αντιρροπούμενη κίρρωση οι οποίοι έλαβαν τη συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας, το 97,1% (431/444) πέτυχε SVR12 (μεταξύ των οποίων το 97,7% [335/343] των TN ασθενών πέτυχε SVR12), ενώ το 0,2% (1/444) παρουσίασε ιολογική αποτυχία κατά τη θεραπεία και το 0,9% (4/434) παρουσίασε υποτροπή μετά τη θεραπεία.

Σε TN ασθενείς χωρίς κίρρωση οι οποίοι έλαβαν τη συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας των 8 εβδομάδων, το 97,5% (749/768) πέτυχε SVR12, ενώ το 0,1% (1/768) παρουσίασε ιολογική αποτυχία κατά τη θεραπεία και το 0,7% (5/755) παρουσίασε υποτροπή μετά τη θεραπεία.

Σε TE-PRS ασθενείς χωρίς κίρρωση οι οποίοι έλαβαν τη συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας, το 98,2% (215/219) πέτυχε SVR12, ενώ το 0,5% (1/219) παρουσίασε ιολογική αποτυχία κατά τη θεραπεία και το 1,4% (3/218) παρουσίασε υποτροπή μετά τη θεραπεία.

Η παρουσία HIV-1 συλλοίμωσης δεν επηρέασε την αποτελεσματικότητα. Το ποσοστό SVR12 σε TN ή TE-PRS ασθενείς με HCV/HIV-1 συλλοίμωση οι οποίοι έλαβαν θεραπεία για 8 ή 12 εβδομάδες (χωρίς κίρρωση και με αντιρροπούμενη κίρρωση αντίστοιχα) ήταν 98,2% (165/168) από την ENDURANCE-1 και EXPEDITION-2. Ένας ασθενής παρουσίασε ιολογική αποτυχία κατά τη θεραπεία (0,6%, 1/168) και κανένας δεν παρουσίασε υποτροπή μετά τη θεραπεία (0%, 0/166).

Κλινική μελέτη σε λήπτες ηπατικού ή νεφρικού μοσχεύματος

Η MAGELLAN-2 ήταν μια μονού σκέλους, ανοικτού σχεδιασμού μελέτη σε 100 ενήλικες ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση ήπατος ή νεφρού με χρόνια λοίμωξη από τον HCV γονότυπου 1-6 χωρίς κίρρωση και που έλαβαν Maviret για 12 εβδομάδες. Η μελέτη περιλάμβανε ασθενείς που είτε δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία είτε είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη, ριμπαβιρίνη και/ή sofosbuvir με την εξαίρεση όλων των ασθενών Γονότυπου 3 που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία.

Από τους 100 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία, η διάμεση ηλικία ήταν 60 έτη (εύρος: 39 έως 78). Το 57% είχε HCV γονότυπου 1, το 13% είχε HCV γονότυπου 2, το 24% είχε HCV γονότυπου 3, το 4% είχε HCV γονότυπου 4, το 2% είχε HCV γονότυπου 6. Το 75% ήταν άνδρες. Το 8% ήταν μαύροι. Το 66% δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία. Κανένας δεν είχε κίρρωση και το 80% είχαν αρχικό στάδιο ίνωσης F0 ή F1. Το 80% των ασθενών είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση ήπατος και το 20% σε μεταμόσχευση νεφρού. Επιτρεπτά ανοσοκατασταλτικά για συγχρηγήση ήταν η κυκλοσπορίνη ≤ 100 mg/ημέρα, το τακρόλιμους, το σιρόλιμους, το εβερόλιμους, η αζαθειοπρίνη, το μυκοφαινολικό οξύ, η πρεδνιζόνη, και η πρεδνιζολόνη.

Το συνολικό ποσοστό SVR12 σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση ήταν 98,0% (98/100). Παρατηρήθηκε μία υποτροπή και καμία ιολογική αποτυχία κατά τη θεραπεία.

Κλινική μελέτη σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

Η EXPEDITION-5 ήταν μία ανοικτού σχεδιασμού μελέτη σε 101 ενήλικες ασθενείς με λοίμωξη από τον HCV γονότυπου 1-6 χωρίς κίρρωση ή με αντιρροπούμενη κίρρωση και χρόνια νεφρική νόσο (CKD) Σταδίου 3β, 4, ή 5. Οι ασθενείς είτε δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία είτε είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με συνδυασμούς πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης, ριμπαβιρίνης και/ή sofosbuvir και έλαβαν Maviret για 8, 12, ή 16 εβδομάδες σύμφωνα με την εγκεκριμένη διάρκεια θεραπείας.

Από τους 101 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία, η διάμεση ηλικία ήταν 58 έτη (εύρος: 32-87). Το 53% είχε HCV γονότυπου 1, το 27% είχε HCV γονότυπου 2, το 15% είχε HCV γονότυπου 3, το 4% είχε HCV γονότυπου 4. Το 59% ήταν άνδρες. Το 73% ήταν λευκοί. Το 80% δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία. Το 13% είχε κίρρωση και το 65% είχε αρχικό στάδιο ίνωσης F0 ή F1. Το 7% ήταν CKD σταδίου 3β, το 17% ήταν CKD σταδίου 4, και το 76% ήταν CKD σταδίου 5 (όλοι σε αιμοδιύλιση). 84 ασθενείς έλαβαν θεραπεία για 8 εβδομάδες, 13 ασθενείς έλαβαν θεραπεία για 12 εβδομάδες, και 4 ασθενείς έλαβαν θεραπεία για 16 εβδομάδες.

Το συνολικό ποσοστό SVR12 ήταν 97% (98/101). Δεν παρουσιάστηκε καμία ιολογική αποτυχία.

Διάρκεια μακροχρόνιας ιολογικής ανταπόκρισης

Σε μια μελέτη μακροπρόθεσμης παρακολούθησης (M13-576), 99,5% (374/376) των ενήλικων ασθενών που είχαν επιτύχει SVR12 σε προηγούμενες κλινικές μελέτες του Maviret διατήρησαν την SVR έως την τελευταία επίσκεψη παρακολούθησής τους (διάμεση διάρκεια παρακολούθησης: 35,5 μήνες): 100%, 99,6% και 95,8% των ασθενών που είχαν λάβει θεραπεία Maviret διάρκειας 8, 12 και 16 εβδομάδων, αντίστοιχα. Από τους 2 ασθενείς που δεν διατήρησαν την SVR, ο 1 εμφάνισε όψιμη υποτροπή 390 ημέρες μετά τη θεραπεία με Maviret και ο άλλος εμφάνισε επαναλοίμωξη με διαφορετικό γονότυπο HCV.

Ηλικιωμένοι

Οι κλινικές μελέτες του Maviret περιελάμβαναν 328 ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω (13,8% του συνολικού αριθμού των ασθενών). Τα ποσοστά ανταπόκρισης που παρατηρήθηκαν σε ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών ήταν παρόμοια με εκείνα των ασθενών ηλικίας < 65 ετών, μεταξύ των ομάδων θεραπείας.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η DORA (Μέρος 1) ήταν μια ανοικτού σχεδιασμού μελέτη για την αξιολόγηση της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας σε έφηβους ασθενείς ηλικίας 12 ετών έως και κάτω των 18 ετών που έλαβαν θεραπεία Maviret 300 mg/120 mg (τρία των 100 mg/40 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία) για 8, ή 16 εβδομάδες. Στην DORA (Μέρος 1) εντάχθηκαν 47 ασθενείς. Η διάμεση ηλικία ήταν 14 έτη (εύρος: 12 έως 17). Το 79% είχε HCV γονότυπου 1, το 6% είχε HCV γονότυπου 2, το 9% είχε HCV γονότυπου 3, το 6% είχε HCV γονότυπου 4. Το 55% ήταν γυναίκες. Το 11% ήταν μαύροι. Το 77% δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία, το 23% είχε λάβει προηγούμενη θεραπεία με ιντερφερόνη. Το 4% είχε HIV-συλλοίμωξη. Κανένας δεν είχε κίρρωση. Το μέσο βάρος ήταν 59 kg (εύρος: 32 έως 109 kg).

Το συνολικό ποσοστό SVR12 ήταν 100% (47/47). Κανένας ασθενής δεν παρουσίασε ιολογική αποτυχία.

Παρακαλούμε ανατρέξτε στην Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος των επικαλυμμένων κοκκίων Maviret για δεδομένα από την κλινική μελέτη DORA Μέρος 2 όπου αξιολογήθηκε η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της δοσολογίας των κοκκίων Maviret για 8, 12 ή 16 εβδομάδες με βάση το σωματικό βάρος σε 80 παιδιά ηλικίας 3 ετών έως κάτω των 12 ετών.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες των συστατικών του Maviret παρέχονται στον Πίνακα 11.

Πίνακας 11: Φαρμακοκινητικές ιδιότητες των συστατικών του Maviret σε υγιή ενήλικα άτομα

	Glecaprevir	Pibrentasvir
Απορρόφηση		
T _{max} (h) ^α	5,0	5,0
Επίδραση της τροφής (σε σχέση με τη νηστεία) ^β	↑ 83-163%	↑ 40-53%
Κατανομή		
% σύνδεσης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος στον άνθρωπο	97,5	>99,9
Αναλογία αίματος προς πλάσμα	0,57	0,62
Βιομετασχηματισμός		
Βιομετασχηματισμός	δευτερογενής	καμία
Αποβολή		
Κύρια οδός αποβολής	Απέκκριση διά της χολής	Απέκκριση διά της χολής
t _{1/2} (h) στη σταθερή κατάσταση	6 - 9	23 - 29
% της δόσης που εκκρίνεται στα ούρα ^γ	0,7	0
% της δόσης που εκκρίνεται στα κόπρανα ^γ	92,1 ^δ	96,6
Μεταφορά		
Υπόστρωμα του μεταφορέα	P-gp, BCRP και OATP1B1/3	P-gp και όχι εξαιρουμένου του BCRP

- α. Διάμεση τιμή T_{max} έπεται από μονές δόσεις glecaprevir και pibrentasvir σε υγιή άτομα.
β. Μέση συστηματική έκθεση με μέτρια έως πολύ λιπαρά γεύματα.
γ. Χορήγηση εφάπαξ δόσης [¹⁴C]glecaprevir ή [¹⁴C]pibrentasvir σε μελέτες ισοζυγίου μάζας.
δ. Οι οξειδωτικοί μεταβολίτες ή τα υποπροϊόντα τους ήταν το 26% της ραδιενεργού δόσης. Δεν παρατηρήθηκαν μεταβολίτες glecaprevir στο πλάσμα.

Σε ασθενείς με χρόνια λοίμωξη από ηπατίτιδα C χωρίς κίρρωση, μετά από 3 ημέρες μονοθεραπείας είτε με glecaprevir 300 mg ημερησίως (N = 6) είτε με pibrentasvir 120 mg ημερησίως (N = 8), οι τιμές γεωμετρικών μέσων AUC₂₄ ήταν 13 600 ng·h/mL για το glecaprevir και 459 ng·h/mL για το pibrentasvir. Η εκτίμηση των φαρμακοκινητικών παραμέτρων με τη χρήση πληθυσμιακών φαρμακοκινητικών μοντέλων έχει εγγενή αβεβαιότητα λόγω της μη γραμμικότητας της δόσης και της αλληλεπίδρασης μεταξύ του glecaprevir και του pibrentasvir. Με βάση τα πληθυσμιακά φαρμακοκινητικά μοντέλα για το Maviret σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C, οι τιμές AUC₂₄ σταθερής κατάστασης για το glecaprevir και το pibrentasvir ήταν 4 800 και 1 430 ng h/mL σε άτομα χωρίς κίρρωση (N = 1 804) και 10500 και 1 530 ng·h/mL σε άτομα με κίρρωση (N = 280) αντίστοιχα. Σε σχέση με τα υγιή άτομα (N = 230), οι εκτιμήσεις πληθυσμού για την AUC_{24,ss} ήταν παρόμοιες (διαφορά 10%) για το glecaprevir και 34% χαμηλότερες για το pibrentasvir σε ασθενείς με λοίμωξη από τον HCV χωρίς κίρρωση.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η AUC του glecaprevir αυξήθηκε με τρόπο μεγαλύτερο από ανάλογο της δόσης (1 200 mg QD είχε 516 φορές υψηλότερη έκθεση από 200 mg QD) η οποία μπορεί να σχετίζεται με τον κορεσμό των μεταφορέων πρόσληψης και εκροής.

Η AUC του pibrentasvir αυξήθηκε με τρόπο μεγαλύτερο από ανάλογο της δόσης σε δόσεις μέχρι 120 mg (αύξηση της έκθεσης μεγαλύτερη από 10 φορές σε 120 mg QD σε σύγκριση με 30 mg QD), αλλά παρουσίασε γραμμική φαρμακοκινητική σε δόσεις ≥ 120 mg. Η μη γραμμική αύξηση της έκθεσης <120 mg μπορεί να σχετίζεται με τον κορεσμό των μεταφορέων εκροής.

Η βιοδιαθεσιμότητα του ribrentasvir όταν συγχωρηγείται με glecaprevir είναι 3πλάσια από όταν χορηγείται το ribrentasvir μόνο του. Το glecaprevir επηρεάζεται σε μικρότερο βαθμό από τη συγχωρήγηση με το ribrentasvir.

Φαρμακοκινητικές ιδιότητες σε ειδικούς πληθυσμούς

Φυλή/εθνικότητα

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Maviret με βάση τη φυλή ή την εθνικότητα.

Φύλο/βάρος

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Maviret με βάση το φύλο ή το σωματικό βάρος ≥ 45 kg.

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Maviret σε ηλικιωμένους ασθενείς. Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού σε ασθενείς με λοίμωξη από τον HCV έδειξε ότι στο ηλικιακό εύρος (12 έως 88 ετών) που αναλύθηκε, η ηλικία δεν είχε κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση σε glecaprevir ή ribrentasvir.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Maviret σε παιδιά ηλικίας 12 ετών και άνω ή βάρους τουλάχιστον 45kg. Οι εκθέσεις σε glecaprevir και ribrentasvir σε εφήβους ηλικίας 12 έως <18 ετών ήταν συγκρίσιμες με εκείνες των ενήλικων από τις Φάσης 2/3 μελέτες.

Το Maviret διατίθεται σε σκευάσματα κοκκίων για παιδιά ηλικίας 3 ετών έως κάτω των 12 ετών και βάρους 12 kg έως και λιγότερο 45 kg και χορηγούνται με βάση το σωματικό βάρος. Παιδιά βάρους 45 kg και άνω πρέπει να χρησιμοποιούν τα σκευάσματα των δισκίων. Επειδή τα σκευάσματα έχουν διαφορετικό φαρμακοκινητικό προφίλ, τα δισκία και τα επικαλυμμένα κοκκία δεν είναι εναλλάξιμα.

Οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες των glecaprevir και ribrentasvir δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιά ηλικίας <3 ετών ή βάρους κάτω των 12 kg.

Νεφρική δυσλειτουργία

Οι AUC των glecaprevir και ribrentasvir αυξήθηκαν $\leq 56\%$ σε ασθενείς με ήπια, μέτρια, σοβαρή ή τελικού σταδίου νεφρική δυσλειτουργία που δεν είχαν λοίμωξη HCV και δεν υποβάλλονταν σε αιμοδιύλιση, σε σύγκριση με άτομα με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Οι AUC των glecaprevir και ribrentasvir ήταν παρόμοιες με και χωρίς αιμοδιύλιση (διαφορά $\leq 18\%$) σε εξαρτώμενους από την αιμοδιύλιση ασθενείς που δεν είχαν λοίμωξη από τον HCV. Σε μια πληθυσμιακή φαρμακοκινητική ανάλυση ασθενών με λοίμωξη από τον HCV, παρατηρήθηκαν τιμές AUC του glecaprevir 86% υψηλότερες και του ribrentasvir 54% υψηλότερες σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου, με ή χωρίς αιμοδιύλιση, σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Μεγαλύτερες αυξήσεις μπορούν να αναμένονται όταν λαμβάνεται υπόψη η μη δεσμευμένη συγκέντρωση.

Συνολικά, οι μεταβολές στις εκθέσεις του Maviret σε ασθενείς με λοίμωξη από τον HCV με νεφρική δυσλειτουργία με ή χωρίς αιμοδιύλιση δεν ήταν κλινικά σημαντικές.

Ηπατική δυσλειτουργία

Στην κλινική δόση, σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία που δεν είχαν λοίμωξη HCV, η AUC του glecaprevir ήταν 33% υψηλότερη σε ασθενείς με Child-Pugh A, 100% υψηλότερη σε ασθενείς με Child-Pugh B και αυξημένη κατά 11 φορές σε ασθενείς με Child-Pugh C. Η AUC του ribrentasvir ήταν παρόμοια σε ασθενείς με Child-Pugh A, 26% υψηλότερη σε ασθενείς με Child-Pugh B και 114% υψηλότερη σε ασθενείς με Child-Pugh C. Μεγαλύτερες αυξήσεις μπορούν να αναμένονται όταν λαμβάνεται υπόψη η μη δεσμευμένη συγκέντρωση.

Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού έδειξε ότι μετά από χορήγηση Maviret σε ασθενείς με λοίμωξη HCV με αντιρροπούμενη κίρρωση, η έκθεση του glecaprevir ήταν περίπου 2πλάσια και η

έκθεση σε ribrentasvir ήταν παρόμοια σε σχέση με μη-κίρρωτικούς ασθενείς με λοίμωξη από τον HCV. Ο μηχανισμός για τις διαφορές μεταξύ της έκθεσης του glecaprevir σε χρόνιους ασθενείς με ηπατίτιδα C με ή χωρίς κίρρωση είναι άγνωστος.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Το glecaprevir και το ribrentasvir δεν ήταν γονοτοξικά σε μια σειρά *in vitro* ή *in vivo* δοκιμασιών, συμπεριλαμβανομένης της βακτηριακής μεταλλαξιγένεσης, της χρωμοσωμικής ανωμαλίας χρησιμοποιώντας ανθρώπινα λεμφοκύτταρα περιφερικού αίματος και *in vivo* δοκιμασίες μικροπυρήνα σε αρουραίους. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες καρκινογένεσης με το glecaprevir και το ribrentasvir.

Στα τρωκτικά δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις στο ζευγάρι, τη γονιμότητα των θηλυκών ή των αρσενικών ή την πρώιμη εμβρυϊκή ανάπτυξη έως και την υψηλότερη δόση που ελέγχθηκε. Οι συστηματικές εκθέσεις σε glecaprevir και ribrentasvir ήταν σχεδόν 63 και 102 φορές, αντίστοιχα, υψηλότερες σε σχέση με την έκθεση στον άνθρωπο στη συνιστώμενη δόση.

Σε μελέτες αναπαραγωγής σε ζώα δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες επιδράσεις στην ανάπτυξη όταν οι ουσίες του Maviret χορηγήθηκαν ξεχωριστά κατά τη διάρκεια της οργανογένεσης σε εκθέσεις έως 53 φορές (αρουραίοι, glecaprevir) ή 51 και 1,5 φορές (ποντίκια και κουνέλια, αντίστοιχα, ribrentasvir) σε σχέση με τις εκθέσεις στον άνθρωπο στη συνιστώμενη δόση του Maviret. Η τοξικότητα στη μητέρα (ανορεξία, χαμηλότερο σωματικό βάρος και μικρότερη αύξηση σωματικού βάρους) με κάποια εμβρυϊκή τοξικότητα (αύξηση των μετά την εμφύτευση αποβολών και αριθμός απορροφήσεων και μια μείωση του μέσου βάρους του εμβρύου), απέκλεισε την δυνατότητα να αξιολογηθεί το glecaprevir στα κουνέλια σε κλινικές εκθέσεις. Δεν παρατηρήθηκαν επιδράσεις με καμία από τις δύο ενώσεις στις προγεννητικές/μεταγεννητικές μελέτες ανάπτυξης σε τρωκτικά στις οποίες οι συστηματικές εκθέσεις των μητέρων (AUC) σε glecaprevir και ribrentasvir ήταν περίπου 47 και 74 φορές, αντίστοιχα, σε σχέση με την έκθεση στους ανθρώπους στη συνιστώμενη δόση. Το αμετάβλητο glecaprevir ήταν το κύριο συστατικό που παρατηρήθηκε στο γάλα θηλαζόντων αρουραίων χωρίς επίδραση στα θηλάζοντα νεογνά. Το ribrentasvir ήταν το μόνο συστατικό που παρατηρήθηκε στο γάλα θηλαζόντων αρουραίων χωρίς επίδραση στα θηλάζοντα νεογνά.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου

Κροσποβιδόνη (Τύπου K 28)
Βιταμίνη E (τοκοφερόλη) πολυαιθυλενογλυκόλη ηλεκτρική
Οξείδιο του πυριτίου, κολλοειδές άνυδρο
Προπυλενογλυκόλη μονοκαπρυλικού οξέος (Τύπου II)
Νατριούχος καρμελλόζη διασταυρούμενη
Στεατυλοφουμαρικό νάτριο

Επικάλυψη με λεπτό υμένιο

Υπρομελλόζη 2910 (E464)
Μονοϋδρική λακτόζη
Διοξείδιο τιτανίου
Πολυαιθυλενογλυκόλη 3350
Οξείδιο σιδήρου ερυθρό (E172)

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

5 έτη

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Συσκευασίες κυψέλης από φύλλο PVC/PE/PCTFE αλουμίνιο.

Συσκευασία που περιέχει 84 (4 κουτιά των 21 δισκίων) επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/17/1213/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 26 Ιουλίου 2017

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 22 Μαρτίου 2022

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

07/2022

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>