

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Maviret® 100 mg/40 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 100 mg Glecaprevir und 40 mg Pibrentasvir.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 7,48 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Rosafarbene, länglich-ovale, bikonvexe Filmtablette mit den Abmessungen 18,8 mm x 10,0 mm und mit der Prägung „NXT“ auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Maviret wird bei Erwachsenen und bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren zur Behandlung der chronischen Hepatitis-C-Virus(HCV)-Infektion angewendet (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Maviret sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit einer HCV-Infektion eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren

Die empfohlene Dosis von Maviret beträgt 300 mg/120 mg (drei Tabletten mit je 100 mg/40 mg) einmal pro Tag. Die Einnahme erfolgt zusammen mit einer Mahlzeit (siehe Abschnitt 5.2).

Die empfohlenen Behandlungsdauern für Maviret bei Patienten mit den HCV-Genotypen 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 und einer kompensierten Lebererkrankung (mit oder ohne Zirrhose) werden in Tabelle 1 und Tabelle 2 dargestellt.

Für Patienten, bei denen eine Vorbehandlung mit einem NS3/4A- und/oder einem NS5A-Inhibitor versagt hat, siehe Abschnitt 4.4.

Versäumte Einnahme

Wird die Einnahme einer Dosis von Maviret versäumt, kann die verordnete Dosis innerhalb von 18 Stunden nach dem eigentlichen Einnahmezeitpunkt eingenommen werden. Sind mehr als 18 Stunden seit der üblichen Einnahmezeit von Maviret vergangen, sollte

Tabelle 1: Empfohlene Behandlungsdauer für Maviret bei therapie-naiven Patienten

Genotyp	Empfohlene Behandlungsdauer	
	Ohne Zirrhose	Zirrhose
GT 1, 2, 4, 5, 6	8 Wochen	8 Wochen
GT 3	8 Wochen	12 Wochen

Tabelle 2: Empfohlene Behandlungsdauer für Maviret bei Patienten, bei denen eine Vorbehandlung mit peg-IFN + Ribavirin +/- Sofosbuvir oder mit Sofosbuvir + Ribavirin versagt hat

Genotyp	Empfohlene Behandlungsdauer	
	Ohne Zirrhose	Zirrhose
GT 1, 2, 4-6	8 Wochen	12 Wochen
GT 3	16 Wochen	16 Wochen

die versäumte Dosis **nicht** eingenommen werden und der Patient sollte die nächste Dosis dem üblichen Dosierungsschema gemäß einnehmen. Patienten sollten angewiesen werden, keine doppelte Dosis einzunehmen.

Tritt innerhalb von 3 Stunden nach der Einnahme Erbrechen auf, sollte eine weitere Dosis von Maviret eingenommen werden. Tritt nach mehr als 3 Stunden nach der Einnahme Erbrechen auf, so ist eine weitere Dosis von Maviret nicht erforderlich.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung von Maviret erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit jeglichem Grad einer Nierenfunktionsstörung, einschließlich Dialysepatienten, ist keine Dosisanpassung von Maviret erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A) ist keine Dosisanpassung von Maviret erforderlich. Maviret wird bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) nicht empfohlen und ist bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Leber- oder nierentransplantierte Patienten

Eine 12-wöchige Behandlungsdauer für leber- oder nierentransplantierte Patienten mit oder ohne Zirrhose wurde untersucht und wird empfohlen (siehe Abschnitt 5.1). Eine 16-wöchige Behandlungsdauer sollte bei Genotyp-3-infizierten Patienten mit einer Vorbehandlung mit peg-IFN + Ribavirin +/- Sofosbuvir oder mit Sofosbuvir + Ribavirin in Betracht gezogen werden.

Patienten mit HIV-1-Koinfektion

Folgen Sie den Dosierungsempfehlungen in den Tabellen 1 und 2. Hinsichtlich der Dosierungsempfehlungen mit antiviralen Wirkstoffen gegen HIV, siehe Abschnitt 4.5.

Kinder und Jugendliche

Bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren ist keine Dosisanpassung von Maviret erforderlich (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2). Die Sicherheit und Wirksamkeit von Maviret bei Kindern unter 12 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Patienten sind anzuweisen, die Tabletten im Ganzen und gemeinsam mit einer Mahlzeit zu schlucken. Die Tabletten sind nicht zu kauen, zu zerstoßen bzw. zu zerbrechen, da dies die Bioverfügbarkeit der Wirkstoffe verändern kann (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2).

Gleichzeitige Anwendung mit Atazanavir enthaltenden Arzneimitteln, Atorvastatin, Simvastatin, Dabigatranetexilat, ethinylest-radiolhaltigen Arzneimitteln, starken P-gp- und CYP3A-Induktoren (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), Phenobarbital, Phenytoin und Primidon) (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vor-sichtsmaßnahmen für die Anwendung

Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus

Während oder nach der Behandlung mit direkt wirkenden antiviralen Wirkstoffen wurden Fälle einer Hepatitis-B-Virus(HBV)-Reaktivierung berichtet. Manche dieser Fälle waren tödlich. Alle Patienten sollten vor dem Beginn der Behandlung auf eine vorliegende HBV-Infektion untersucht werden. HBV/HCV-koinfizierte Patienten haben das Risiko einer HBV-Reaktivierung und sollten daher nach den aktuellen klinischen Leitlinien überwacht und behandelt werden.

Leberfunktionsstörung

Es wird nicht empfohlen, Maviret bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) anzuwenden. Bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) ist Maviret kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 5.2).

Patienten, bei denen eine Vorbehandlung mit einem NS5A- und/oder einem NS3/4A-Inhibitor versagt hat

In der MAGELLAN-1-Studie wurden Genotyp-1-infizierte (und eine sehr begrenzte Anzahl an Genotyp-4-infizierten) Patienten mit einem vorausgegangenen Versagen unter einem Therapieregime untersucht, das eine Resistenz gegenüber Glecaprevir/Pibrentasvir verursacht haben könnte (Abschnitt 5.1). Das Risiko eines Versagens war erwartungsgemäß bei denen am höchsten, die mit beiden Klassen vorbehandelt waren. Ein Resistenzalgorithmus, der das Risiko eines Versagens auf der Basis der Baseline-Resistenzen vorhersagen kann, ist nicht bekannt.

Maviret® 100 mg/40 mg Filmtabletten

Im Allgemeinen wurde eine Akkumulation von Resistenzen gegen beide Klassen bei Patienten festgestellt, die bei der Re-Therapie mit Glecaprevir/Pibrentasvir in der MAGELLAN-1-Studie versagt hatten. Es gibt keine Daten zur Re-Therapie von Patienten mit den Genotypen 2, 3, 5 oder 6. Maviret wird für eine Re-Therapie von Patienten, die mit NS3/4A- und/oder mit NS5A-Inhibitoren vorbehandelt sind, nicht empfohlen.

Arzneimittel-Wechselwirkungen

Bei verschiedenen Arzneimitteln wird eine gleichzeitige Anwendung nicht empfohlen, wie in Abschnitt 4.5 dargestellt.

Anwendung bei Patienten mit Diabetes

Bei Diabetikern kann es nach Einleitung einer direkt wirkenden antiviralen (DAA) Behandlung gegen das Hepatitis-C-Virus (HCV) zu einer verbesserten Kontrolle des Blutzuckerspiegels und damit potenziell zu einer symptomatischen Hypoglykämie kommen. Zu Beginn der direkt wirkenden antiviralen Therapie – insbesondere in den ersten 3 Monaten – ist der Blutzuckerspiegel diabetischer Patienten engmaschig zu überwachen. Bei Bedarf sind Änderungen der Diabetes-Medikation vorzunehmen. Der für die Diabetes-Behandlung des Patienten zuständige Arzt sollte bei Einleitung einer direkt wirkenden antiviralen Therapie hierin in Kenntnis gesetzt werden.

Lactose

Maviret enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Möglichkeit, dass Maviret andere Arzneimittel beeinflusst

Glecaprevir und Pibrentasvir sind Inhibitoren des P-Glycoproteins (P-gp), des *Breast Cancer Resistance Proteins* (BCRP) und des Organo-Anion-Transporters (*Organic Anion Transporting Polypeptide*, OATP) 1B1/3. Die gleichzeitige Anwendung mit Maviret kann die Plasmakonzentration von Arzneimitteln erhöhen, die Substrate von P-gp (z. B. Dabigatranetexilat, Digoxin), BCRP (z. B. Rosuvastatin) oder OATP1B1/3 (z. B. Atorvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Rosuvastatin, Simvastatin) sind. Für spezifische Empfehlungen hinsichtlich der Wechselwirkungen mit sensitiven Substraten von P-gp, BCRP, OATP1B1/3 siehe Tabelle 3. Bei anderen P-gp-, BCRP- oder OATP1B1/3-Substraten kann eine Dosisanpassung notwendig sein.

Glecaprevir und Pibrentasvir sind *in vivo* schwache Inhibitoren des Cytochrom P450 (CYP) 3A und der Uridin-Glucuronosyltransferase (UGT) 1A1. Bei der gleichzeitigen Anwendung mit Maviret wurden für sensitive Substrate von CYP3A (Midazolam, Felodipin) oder UGT1A1 (Raltegravir) keine klinisch signifikanten Erhöhungen der Exposition beobachtet.

Glecaprevir und Pibrentasvir inhibieren beide *in vitro* den Salztransporter BSEP (*Bile Salt Export Pump*).

Eine signifikante Hemmung von CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A6, UGT1A9, UGT1A4, UGT2B7, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 oder MATE2K wird nicht erwartet.

Mit Vitamin-K-Antagonisten behandelte Patienten

Da sich die Leberfunktion während der Behandlung mit Maviret ändern kann, wird eine engmaschige Überwachung des INR-Wertes (*International Normalised Ratio*, INR) empfohlen.

Möglichkeit, dass andere Arzneimittel Maviret beeinflussen

Anwendung mit starken P-gp-/CYP3-Induktoren

Arzneimittel, die starke P-gp- und CYP3A-Induktoren sind (z. B. Rifampicin, Carbamazepin, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*), Phenobarbital, Phenytoin und Primidon), können die Plasmakonzentrationen von Glecaprevir und Pibrentasvir signifikant erniedrigen und zu einem verringerten therapeutischen Effekt von Maviret oder dem Verlust des virologischen Ansprechens führen. Die gleichzeitige Anwendung derartiger Arzneimittel mit Maviret ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Die gleichzeitige Anwendung von Maviret mit Arzneimitteln, die mittelstarke P-gp- und CYP3A-Induktoren sind (z. B. Oxcarbazepin, Eslicarbazepin, Lumacaftor, Crizotinib), können die Plasmakonzentrationen von Glecaprevir und Pibrentasvir verringern. Die gleichzeitige Anwendung mit mittelstarken Induktoren wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4.).

Glecaprevir und Pibrentasvir sind Substrate der Effluxtransporter P-gp und/oder BCRP. Glecaprevir ist zusätzlich ein Substrat des hepatischen Aufnahmetransporters OATP1B1/3. Die gleichzeitige Anwendung von Maviret mit Arzneimitteln, die P-gp und BCRP inhibieren (z. B. Ciclosporin, Cobicistat, Dronedaron, Itraconazol, Ketoconazol, Ritonavir) kann die Elimination von Glecaprevir und Pibrentasvir verlangsamen und dadurch die Plasmaexposition der antiviralen Wirkstoffe erhöhen. Arzneimittel, die OATP1B1/3 hemmen (z. B. Elvitegravir, Ciclosporin, Darunavir, Lopinavir), erhöhen die systemische Konzentration von Glecaprevir.

Bekannte und andere mögliche Arzneimittelwechselwirkungen

In Tabelle 3 wird die Wirkung des Mittelwertverhältnisses der kleinsten Quadrate (*Least-Squares Means Ratio*, 90 %-Konfidenzintervall) auf die Konzentration von Maviret sowie einiger gebräuchlicher Begleitmedikationen dargestellt. Die Richtung des Pfeils zeigt die Richtung der Veränderung der Exposition (C_{max} , AUC und C_{min}) von Glecaprevir, Pibrentasvir und der Begleitmedikation an: \uparrow = Erhöhung (um mehr als 25 %), \downarrow = Senkung (um mehr als 20 %), \leftrightarrow = keine Veränderung (gleich oder Senkung um weniger als 20 % oder Erhöhung um weniger als 25 %). Dies ist keine abschließende Liste.

Siehe Tabelle 3 ab Seite 3

Weitere Arzneimittelwechselwirkungsstudien wurden mit den folgenden Arzneimitteln durchgeführt und zeigten keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen mit Maviret: Abacavir, Amlodipin, Buprenorphin, Koffein, Dextromethorphan, Dolutegravir, Emtricitabin, Felodipin, Lamivudin, Lamotrigin, Methadon, Midazolam, Naloxon, Norethindron oder andere Kontrazeptiva mit Progestin als alleinigen Wirkstoff, Rilpivirin, Tenofovirafenamid und Tolbutamid.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Glecaprevir oder Pibrentasvir bei Schwangeren vor.

Studien mit Glecaprevir oder Pibrentasvir an Ratten/Mäusen weisen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Effekte in Bezug auf die Reproduktion hin. Bei Kaninchen wurde unter Glecaprevir maternale Toxizität, die mit einem Verlust des Embryo/Fötus assoziiert ist, beobachtet. Aufgrund dieser maternalen Toxizität kann die embryo-fötale Toxizität von Glecaprevir bei klinischer Expositionen in dieser Spezies nicht beurteilt werden (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen wird die Anwendung von Maviret in der Schwangerschaft nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Glecaprevir oder Pibrentasvir in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen Daten an Tieren haben gezeigt, dass Glecaprevir und Pibrentasvir in die Milch übergehen (für Details siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss abgewogen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Maviret verzichtet werden soll/die Behandlung mit Maviret zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Glecaprevir und/oder Pibrentasvir auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien zeigen bei höheren Expositionen als den humanen therapeutischen Expositionen keinen Hinweis auf schädigende Wirkungen von Glecaprevir oder Pibrentasvir auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Maviret hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Tabelle 3: Wechselwirkungen zwischen Maviret und anderen Arzneimitteln

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/möglicher Wechselwirkungsmechanismus	Wirkung auf Arzneimittelspiegel	C _{max}	AUC	C _{min}	Anmerkungen zur Klinik
ANGIOTENSIN-II-REZEPTOR-ANTAGONISTEN					
Losartan Einzeldosis 50 mg	↑ Losartan	2,51 (2,00; 3,15)	1,56 (1,28; 1,89)	--	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
	↑ Losartan Carboxylsäure	2,18 (1,88; 2,53)	↔	--	
Valsartan Einzeldosis 80 mg (Inhibition von OATP1B1/3)	↑ Valsartan	1,36 (1,17; 1,58)	1,31 (1,16; 1,49)	--	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
ANTIARRHYTHMIKA					
Digoxin Einzeldosis 0,5 mg (Inhibition von P-gp)	↑ Digoxin	1,72 (1,45; 2,04)	1,48 (1,40; 1,57)	--	Es werden Vorsicht und eine Überwachung der therapeutischen Konzentration von Digoxin empfohlen.
ANTIKOAGULANZIEN					
Dabigatranetexilat Einzeldosis 150 mg (Inhibition von P-gp)	↑ Dabigatran	2,05 (1,72; 2,44)	2,38 (2,11; 2,70)	--	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
ANTIKONVULSIVA					
Carbamazepin 200 mg 2 x/Tag (Induktion von P-gp/CYP3A)	↓ Glecaprevir	0,33 (0,27; 0,41)	0,34 (0,28; 0,40)	--	Die gleichzeitige Anwendung kann die therapeutische Wirkung von Maviret reduzieren und ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
	↓ Pibrentasvir	0,50 (0,42; 0,59)	0,49 (0,43; 0,55)	--	
Phenytoin, Phenobarbital, Primidon	Nicht untersucht. Erwartet: ↓ Glecaprevir und ↓ Pibrentasvir				
ANTIMYKOBAKTERIELLE WIRKSTOFFE					
Rifampicin Einzeldosis 600 mg (Inhibition von OATP1B1/3)	↑ Glecaprevir	6,52 (5,06; 8,41)	8,55 (7,01; 10,4)	--	Die gleichzeitige Anwendung ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
	↔ Pibrentasvir	↔	↔	--	
Rifampicin 600 mg 1 x/Tag ^a (Induktion von P-gp/BRCP/CYP3A)	↓ Glecaprevir	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)	--	
ETHINYLESTRADIOLHALTIGE ARZNEIMITTEL					
Ethinylestradiol (EE)/Norgestimat 35 µg/250 µg 1 x/Tag	↑ EE	1,31 (1,24; 1,38)	1,28 (1,23; 1,32)	1,38 (1,25; 1,52)	Die gleichzeitige Anwendung von Maviret mit ethinylestradiolhaltigen Arzneimitteln ist aufgrund des Risikos von ALT-Erhöhungen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Für Levonorgestrel, Norethidron oder Norgestimat als kontrazeptive Progestagene ist keine Dosisanpassung erforderlich.
	↑ 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 µg/100 µg 1 x/Tag	↑ 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)	
PFLANZLICHE ARZNEIMITTEL					
Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>) (Induktion von P-gp/CYP3A)	Nicht untersucht. Erwartet: ↓ Glecaprevir und ↓ Pibrentasvir				Die gleichzeitige Anwendung kann die therapeutische Wirkung von Maviret reduzieren und ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
ANTIVIRALE WIRKSTOFFE GEGEN HIV					
Atazanavir + Ritonavir 300/100 mg 1 x/Tag ^b	↑ Glecaprevir	≥ 4,06 (3,15; 5,23)	≥ 6,53 (5,24; 8,14)	≥ 14,3 (9,85; 20,7)	Die gleichzeitige Anwendung mit Atazanavir ist aufgrund des Risikos einer ALT-Erhöhung kontraindiziert (siehe Abschnitt 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 1 x/Tag	↑ Glecaprevir	3,09 (2,26; 4,20)	4,97 (3,62; 6,84)	8,24 (4,40; 15,4)	Die gleichzeitige Anwendung mit Darunavir wird nicht empfohlen.
	↔ Pibrentasvir	↔	↔	1,66 (1,25; 2,21)	

Fortsetzung auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/möglicher Wechselwirkungsmechanismus	Wirkung auf Arzneimittelspiegel	C _{max}	AUC	C _{min}	Anmerkungen zur Klinik
ANTIVIRALE WIRKSTOFFE GEGEN HIV					
Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat 600/200/300 mg 1 x/Tag	↑ Tenofovir	↔	1,29 (1,23; 1,35)	1,38 (1,31; 1,46)	Die gleichzeitige Anwendung mit Efavirenz kann die therapeutische Wirkung von Maviret reduzieren und wird nicht empfohlen. Es werden keine klinisch signifikanten Interaktionen mit Tenofoviridisoproxilfumarat erwartet.
	Die Wirkung von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxilfumarat auf Glecaprevir und Pibrentasvir wurde in dieser Studie nicht direkt quantifiziert. Die Expositionen von Glecaprevir und Pibrentasvir waren jedoch signifikant niedriger als in historischen Kontrollen.				
Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (Inhibition von P-gp, BCRP und OATP durch Cobicistat, Inhibition von OATP durch Elvitegravir)	↔ Tenofovir	↔	↔	↔	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
	↑ Glecaprevir	2,50 (2,08; 3,00)	3,05 (2,55; 3,64)	4,58 (3,15; 6,65)	
	↑ Pibrentasvir	↔	1,57 (1,39; 1,76)	1,89 (1,63; 2,19)	
Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg 2 x/Tag	↑ Glecaprevir	2,55 (1,84; 3,52)	4,38 (3,02; 6,36)	18,6 (10,4; 33,5)	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
	↑ Pibrentasvir	1,40 (1,17; 1,67)	2,46 (2,07; 2,92)	5,24 (4,18; 6,58)	
Raltegravir 400 mg 2 x/Tag (Inhibition von UGT1A1)	↑ Raltegravir	1,34 (0,89; 1,98)	1,47 (1,15; 1,87)	2,64 (1,42; 4,91)	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
ANTIVIRALE WIRKSTOFFE GEGEN HCV					
Sofosbuvir Einzeldosis 400 mg (Inhibition von P-gp/BCRP)	↑ Sofosbuvir	1,66 (1,23; 2,22)	2,25 (1,86; 2,72)	--	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
	↑ GS-331007	↔	↔	1,85 (1,67; 2,04)	
	↔ Glecaprevir	↔	↔	↔	
	↔ Pibrentasvir	↔	↔	↔	
HMG-CoA-REDUKTASE-INHIBITOREN					
Atorvastatin 10 mg 1 x/Tag (Inhibition von OATP1B1/3, P-gp, BCRP, CYP3A)	↑ Atorvastatin	22,0 (16,4; 29,5)	8,28 (6,06; 11,3)	--	Die gleichzeitige Anwendung mit Atorvastatin und Simvastatin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Simvastatin 5 mg 1 x/Tag (Inhibition von OATP1B1/3, P-gp, BCRP)	↑ Simvastatin	1,99 (1,60; 2,48)	2,32 (1,93; 2,79)	--	
	↑ Simvastatinsäure	10,7 (7,88; 14,6)	4,48 (3,11; 6,46)	--	
Lovastatin 10 mg 1 x/Tag (Inhibition von OATP1B1/3, P-gp, BCRP)	↑ Lovastatin	↔	1,70 (1,40; 2,06)	--	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen. Wenn Lovastatin verwendet wird, sollten Patienten überwacht werden und die Dosis von 20 mg/Tag nicht überschreiten.
	↑ Lovastatinsäure	5,73 (4,65; 7,07)	4,10 (3,45; 4,87)	--	
Pravastatin 10 mg 1 x/Tag (Inhibition von OATP1B1/3)	↑ Pravastatin	2,23 (1,87; 2,65)	2,30 (1,91; 2,76)	--	Vorsicht wird empfohlen. Die Dosis von Pravastatin sollte 20 mg am Tag und die Dosis von Rosuvastatin sollte 5 mg am Tag nicht überschreiten.
Rosuvastatin 5 mg 1 x/Tag (Inhibition von OATP1B1/3, BCRP)	↑ Rosuvastatin	5,62 (4,80; 6,59)	2,15 (1,88; 2,46)	--	
Fluvastatin, Pitavastatin	Nicht untersucht. Erwartet: ↑ Fluvastatin und ↑ Pitavastatin				Interaktionen mit Fluvastatin und Pitavastatin sind wahrscheinlich und Vorsicht wird bei der Kombination empfohlen. Bei der Einleitung einer DAA-Behandlung wird eine niedrige Dosis des Statins empfohlen.

Fortsetzung auf Seite 5

Fortsetzung Tabelle

Arzneimittel nach therapeutischer Anwendung/möglicher Wechselwirkungsmechanismus	Wirkung auf Arzneimittelspiegel	C _{max}	AUC	C _{min}	Anmerkungen zur Klinik
IMMUNSUPPRESSIVA					
Ciclosporin Einzeldosis 100 mg	↑ Glecaprevir ^c	1,30 (0,95; 1,78)	1,37 (1,13; 1,66)	1,34 (1,12; 1,60)	Maviret wird nicht empfohlen bei Patienten, die eine stabile Ciclosporin-Dosis > 100 mg pro Tag benötigen. Ist die Kombination unvermeidbar, kann die Anwendung unter engmaschiger klinischer Überwachung in Betracht gezogen werden, wenn der Nutzen das Risiko überwiegt.
	↑ Pibrentasvir	↔	↔	1,26 (1,15; 1,37)	
Ciclosporin Einzeldosis 400 mg	↑ Glecaprevir	4,51 (3,63; 6,05)	5,08 (4,11; 6,29)	--	
	↑ Pibrentasvir	↔	1,93 (1,78; 2,09)	--	
Tacrolimus Einzeldosis 1 mg (Inhibition von CYP3A4 und P-gp)	↑ Tacrolimus	1,50 (1,24; 1,82)	1,45 (1,24; 1,70)	--	
	↔ Glecaprevir	↔	↔	↔	
	↔ Pibrentasvir	↔	↔	↔	
PROTONENPUMPENHEMMER					
Omeprazol 20 mg 1 x/Tag (Erhöht den gastrischen pH-Wert)	↓ Glecaprevir	0,78 (0,60; 1,00)	0,71 (0,58; 0,86)	--	Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
	↔ Pibrentasvir	↔	↔	--	
Omeprazol 40 mg 1 x/Tag (1 Stunde vor dem Frühstück)	↓ Glecaprevir	0,36 (0,21; 0,59)	0,49 (0,35; 0,68)	--	
	↔ Pibrentasvir	↔	↔	--	
Omeprazol 40 mg 1 x/Tag (abends, ohne Mahlzeit)	↓ Glecaprevir	0,54 (0,44; 0,65)	0,51 (0,45; 0,59)	--	
	↔ Pibrentasvir	↔	↔	--	
VITAMIN-K-ANTAGONISTEN					
Vitamin-K-Antagonisten	Nicht untersucht.				Bei allen Vitamin-K-Antagonisten wird eine engmaschige Überwachung des INR empfohlen. Dies ist aufgrund von Veränderungen der Leberfunktion während der Behandlung mit Maviret erforderlich.

DAA = direkt wirkender antiviraler Wirkstoff

a. Die Wirkung von Rifampicin auf Glecaprevir und Pibrentasvir 24 Stunden nach der letzten Rifampicin-Dosis.

b. Es wird die Wirkung von Atazanavir und Ritonavir auf die erste Dosis Glecaprevir und Pibrentasvir berichtet.

c. HCV-infizierte Transplantatempfänger, die eine mediane Ciclosporin-Dosis von 100 mg pro Tag erhielten, hatten eine 2,4-fach höhere Glecaprevir-Exposition als jene, die kein Ciclosporin erhielten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Beurteilung der Sicherheit von Maviret bei Studienteilnehmern mit kompensierter Lebererkrankung (mit oder ohne Zirrhose), die über 8, 12 oder 16 Wochen behandelt wurden, basiert auf Zulassungsstudien der Phasen II und III, in denen ungefähr 2.300 Studienteilnehmer untersucht wurden. Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen (Häufigkeit ≥ 10 %) waren Kopfschmerzen und Fatigue. Weniger als

0,1 % der Studienteilnehmer, die mit Maviret behandelt wurden, hatten schwerwiegende Nebenwirkungen (transitorische ischämische Attacke). Der Anteil an Studienteilnehmern, die die Behandlung mit Maviret aufgrund von Nebenwirkungen dauerhaft abbrach, betrug 0,1 %. Die Art und der Schweregrad der Nebenwirkungen bei Studienteilnehmern mit Zirrhose waren insgesamt vergleichbar mit den Nebenwirkungen, die bei Studienteilnehmern ohne Zirrhose auftraten.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei Studienteilnehmern, die mit Maviret behandelt wurden, identifiziert. Die Nebenwirkungen sind nachstehend nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000).

sehr selten (< 1/10.000) oder nicht bekannt (kann aus den verfügbaren Daten nicht berechnet werden).

Tabelle 4: Nebenwirkungen, die für Maviret identifiziert wurden

Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Kopfschmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Häufig	Durchfall, Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des subkutanen Gewebes	
Nicht bekannt	Pruritus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Fatigue
Häufig	Asthenie

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
Nebenwirkungen bei Studienteilnehmern mit schwerer Nierenfunktionsstörung, einschließlich dialysepflichtiger Studienteilnehmer

Die Sicherheit von Maviret bei Studienteilnehmern mit einer chronischen Nierenerkrankung (einschließlich Dialysepatienten) und einer chronischen HCV-Infektion vom Genotyp 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 mit kompensierter Lebererkrankung (mit oder ohne Zirrhose) wurde in EXPEDITION-4 (n = 104) und in EXPEDITION-5 (n = 101) untersucht. Die häufigsten Nebenwirkungen bei Studienteilnehmern mit schwerer Nierenfunktionsstörung waren Pruritus (17%) und Fatigue (12%) in EXPEDITION-4 und Pruritus (14,9%) in EXPEDITION-5.

Nebenwirkungen bei Studienteilnehmern mit Leber- oder Nierentransplantat

Die Sicherheit von Maviret wurde bei 100 Leber- oder Nierentransplantatempfängern mit einer chronischen HCV-Infektion vom Genotyp 1, 2, 3, 4 oder 6 ohne Zirrhose untersucht (MAGELLAN-2). Das allgemeine Sicherheitsprofil bei Transplantatempfängern war vergleichbar mit dem der Studienteilnehmer in den Phase-II- und -III-Studien. Nebenwirkungen, die bei ≥ 5% der Studienteilnehmer, die mit Maviret über 12 Wochen behandelt wurden, beobachtet wurden, waren Kopfschmerzen (17%), Fatigue (16%), Übelkeit (8%) und Pruritus (7%).

Sicherheit bei HCV/HIV-1-koinfizierten Studienteilnehmern

Das allgemeine Sicherheitsprofil bei HCV/HIV-1-koinfizierten Studienteilnehmern (ENDURANCE-1 und EXPEDITION-2) war mit dem der HCV-monoinfizierten Studienteilnehmer vergleichbar.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Maviret bei HCV-GT1-6-infizierten Jugendlichen basiert auf Daten aus einer offenen Phase-II-/III-Studie mit 47 Studienteilnehmern im Alter von 12 bis < 18 Jahren, die mit Maviret über 8 oder 16 Wochen behandelt wurden (DORA Teil 1). Die Nebenwirkungen waren vergleichbar mit denen aus Klinischen Studien mit Maviret bei Erwachsenen.

Bilirubinanstieg im Serum

Bei 1,3% der Studienteilnehmer wurden Anstiege des Gesamtbilirubins von mindestens 2-fach über dem oberen normalen

Grenzwert (*Upper Limit of Normal*, ULN) beobachtet aufgrund einer Glecaprevir-vermittelten Inhibition der Bilirubintransporter und des Bilirubinmetabolismus. Anstiege des Bilirubins waren asymptomatisch, vorübergehend und traten typischerweise früh während der Behandlung auf. Anstiege des Bilirubins waren überwiegend indirekt und nicht assoziiert mit ALT-Anstiegen. Direkte Hyperbilirubinämie wurde bei 0,3% der Studienteilnehmer berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Deutschland

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
 Abt. Pharmakovigilanz
 Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
 D-53175 Bonn
 Website: <http://www.bfarm.de>

4.9 Überdosierung

Die höchste dokumentierte Dosis, die gesunden Freiwilligen gegeben wurde, betrug für Glecaprevir 1.200 mg einmal täglich über 7 Tage und für Pibrentasvir 600 mg einmal täglich über 10 Tage. Asymptomatische ALT-Anstiege im Serum (> 5 x ULN) wurden bei 1 von 70 gesunden Studienteilnehmern nach mehrfacher Dosierung von Glecaprevir (700 mg oder 800 mg) bei einmal täglicher Einnahme für ≥ 7 Tage beobachtet. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient auf alle Anzeichen und Symptome von Toxizitäten überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8). Eine geeignete Symptombehandlung muss umgehend begonnen werden. Glecaprevir und Pibrentasvir werden durch Hämodialyse nicht signifikant aus dem Körper entfernt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antivirale Mittel zur Behandlung von Hepatitis-C-Infektionen, ATC-Code: J05AP57 Glecaprevir und Pibrentasvir

Wirkmechanismus

Bei Maviret handelt es sich um eine Fixdosiskombination aus zwei pangenotypischen, direkt wirkenden antiviralen Wirkstoffen, Glecaprevir (NS3/4A-Proteaseinhibitor) und Pibrentasvir (NS5A-Inhibitor), die an mehreren Stufen des HCV-Lebenszyklus angreifen.

Glecaprevir

Glecaprevir ist ein pangenotypischer Inhibitor der HCV-NS3/4A-Protease, die für die proteolytische Spaltung des HCV-codierten Polyproteins (in reife Formen der NS3-, NS4A-, NS4B-, NS5A- und NS5B-Proteine) erforderlich und für die Virusreplikation von entscheidender Bedeutung ist.

Pibrentasvir

Pibrentasvir ist ein pangenotypischer Inhibitor von HCV-NS5A, das für die virale RNA-Replikation und den Aufbau von Virionen

notwendig ist. Der Wirkmechanismus von Pibrentasvir wurde anhand der antiviralen Aktivität in Zellkulturen und Mapping-Studien zur Arzneimittelresistenz charakterisiert.

Antivirale Aktivität

Die EC₅₀-Werte von Glecaprevir und Pibrentasvir gegen ungekürzte oder chimäre Replikons, die NS3 oder NS5A aus Laborstämmen codieren, sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 5: Aktivität von Glecaprevir und Pibrentasvir gegen HCV-Replikon-Zelllinien der Genotypen 1–6

HCV-Subtyp	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	n. v.	0,0014
6a	0,86	0,0028

n. v. = Keine Daten verfügbar

Die *In-vitro*-Aktivität von Glecaprevir wurde ebenfalls in einem biochemischen Assay untersucht und zeigte genotypübergreifend vergleichbar geringe IC₅₀-Werte.

Die EC₅₀-Werte von Glecaprevir und Pibrentasvir gegen chimäre Replikons aus klinischen Isolaten, die NS3 oder NS5A codieren, sind in Tabelle 6 auf Seite 7 aufgeführt.

Resistenz

In Zellkulturen

In Zellkulturen selektierte oder für die Inhibitor-Klasse wichtige Aminosäuresubstitutionen in NS3 oder NS5A wurden in Replikons phänotypisch charakterisiert.

Für die HCV-Protease-Inhibitor-Klasse wichtige Substitutionen an den Positionen 36, 43, 54, 55, 56, 155, 166 oder 170 in NS3 hatten keine Auswirkung auf die Aktivität von Glecaprevir. Substitutionen an der Aminosäureposition 168 in NS3 hatten keine Auswirkung im Genotyp 2, wohingegen manche Substitutionen an der Position 168 die Empfindlichkeit gegenüber Glecaprevir um bis zu 55-fach (Genotypen 1, 3, 4) beziehungsweise um mehr als das 100-Fache (Genotyp 6) reduzierten. Einige der Substitutionen an der Position 156 reduzierten die Empfindlichkeit gegenüber Glecaprevir (Genotypen 1 bis 4) um mehr als das 100-Fache. Substitutionen an der Aminosäureposition 80 reduzierten die Empfindlichkeit gegenüber Glecaprevir nicht, außer die Q80R beim Genotyp 3a, die die Empfindlichkeit gegenüber Glecaprevir um das 21-Fache reduzierte.

Einzelne Substitutionen, die für die NS5A-Inhibitor-Klasse an den Positionen 24, 28, 30, 31, 58, 92 oder 93 in NS5A der Genotypen 1–6 wichtig sind, hatten keine Auswirkung auf die Aktivität von Pibrentasvir. Insbesondere bei Genotyp 3a hatten A30K oder Y93H keine Auswirkung auf die Aktivität von Pibrentasvir. Einige Kombinationen von Substitutionen bei den Genotypen 1a und 3a (einschließlich A30K+Y93H bei Genotyp 3a) zeigten eine reduzierte Empfindlichkeit gegenüber Pibrentasvir. Im Genotyp-

3b-Replikon reduzierte das Vorliegen der natürlich vorkommenden Polymorphismen K30 und M31 in NS5A die Empfindlichkeit gegenüber Pibrentasvir um das 24-Fache, im Vergleich zur Aktivität von Pibrentasvir im Genotyp-3a-Replikon.

In klinischen Studien

Studien mit therapienaiven und mit Peginterferon (pegIFN), Ribavirin (RBV) und/oder Sofosbuvir vorbehandelten Studienteilnehmern mit oder ohne Zirrhose

Bei 22 der ungefähr 2.300 mit Maviret über 8, 12 oder 16 Wochen in den Zulassungsstudien der klinischen Phase II und III behandelten Studienteilnehmer trat ein virologisches Versagen auf (2 mit Genotyp-1-, 2 mit Genotyp-2-, 18 mit Genotyp-3-Infektion).

Bei den 2 mit Genotyp 1 infizierten Studienteilnehmern mit virologischem Versagen traten bei einem Studienteilnehmer die therapiebedingten Substitutionen A156V in NS3 und Q30R/L31M/H58D in NS5A auf, und bei einem Studienteilnehmer traten Q30R/H58D in NS5A auf (Y93N lagen zu Baseline und nach Therapieende vor).

Bei den 2 mit Genotyp 2 infizierten Studienteilnehmern wurden keine therapiebedingten Substitutionen in NS3 oder NS5A beobachtet (ein M31-Polymorphismus in NS5A lag bei beiden Studienteilnehmern zu Therapiebeginn und nach Therapieende vor).

Bei den 18 mit Genotyp 3 infizierten Studienteilnehmern, die über 8, 12 oder 16 Wochen mit Maviret behandelt wurden und bei denen ein virologisches Versagen auftrat, wurden bei 11 Studienteilnehmern die therapiebedingten NS3-Substitutionen Y56H/N, Q80K/R, A156G oder Q168L/R beobachtet. Bei 5 Studienteilnehmern lagen A166S oder Q168R zu Therapiebeginn und nach Therapieende vor. Die therapiebedingten NS5A-Substitutionen M28G, A30G/K, L31F, P58T oder Y93H wurden bei 16 Studienteilnehmern beobachtet, und 13 Studienteilnehmer wiesen A30K (n = 9) oder Y93H (n = 5) zu Therapiebeginn und nach Therapieende auf.

Studien mit Studienteilnehmern mit oder ohne kompensierter Zirrhose, die mit NS3/4A-Protease- und/oder NS5A-Inhibitoren vorbehandelt waren

Bei 10 von 113 Studienteilnehmern, die im Rahmen der MAGELLAN-1-Studie über 12 oder 16 Wochen mit Maviret behandelt wurden, trat ein virologisches Versagen auf.

Bei den 10 mit Genotyp 1 infizierten Studienteilnehmern mit virologischem Versagen wurden bei 7 Studienteilnehmern die therapiebedingten NS3-Substitutionen V36A/M, R155K/T, A156G/T/V oder D168A/T nachgewiesen. Fünf der 10 wiesen Kombinationen von V36M, Y56H, R155K/T oder D168A/E in NS3 zu Therapiebeginn und nach Therapieende auf. Alle mit dem Genotyp 1 infizierten Studienteilnehmer mit virologischem Versagen wiesen eine oder mehrere NS5A-Substitutionen L/M28M/T/V, Q30E/G/H/K/L/R, L31M, P32-Deletion, H58C/D oder Y93H zu Therapiebeginn auf, mit zusätzlichen therapiebedingten NS5A-Substitutionen M28A/G, P29Q/R, Q30K, H58D oder

Tabelle 6: Aktivität von Glecaprevir und Pibrentasvir gegen transiente Replikons aus klinischen HCV-Isolaten der Genotypen 1–6, die NS3 oder NS5A enthalten

HCV-Subtyp	Glecaprevir		Pibrentasvir	
	Anzahl der klinischen Isolate	Medianer EC ₅₀ , nM (Bereich)	Anzahl der klinischen Isolate	Medianer EC ₅₀ , nM (Bereich)
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	n. v.	n. v.	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	n. v.	n. v.	3	0,0007 (0,0006–0,0010)
6e	n. v.	n. v.	1	0,0008
6p	n. v.	n. v.	1	0,0005

n. v. = Keine Daten verfügbar

Y93H, welche zum Zeitpunkt des Versagens bei 7 Studienteilnehmern beobachtet wurden.

Auswirkung von HCV-Aminosäuren-Polymorphismen zu Therapiebeginn auf das Therapieansprechen

Eine gepoolte Analyse mit therapienaiven und mit pegyliertem Interferon, Ribavirin und/oder Sofosbuvir vorbehandelten Studienteilnehmern, die Maviret in den klinischen Studien der Phase II und III erhielten, wurde durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen Polymorphismen zu Therapiebeginn und dem Behandlungsergebnis zu untersuchen und die bei virologischem Versagen beobachteten Substitutionen zu beschreiben. Die Polymorphismen zu Therapiebeginn im Verhältnis zu einer subtypspezifischen Referenzsequenz an den Aminosäurepositionen 155, 156 und 168 in NS3 und 24, 28, 30, 31, 58, 92 und 93 in NS5A wurden mit Hilfe einer Next-generation Sequenzierung mit 15%iger Nachweisgrenze ausgewertet. Polymorphismen zu Therapiebeginn wurden in NS3 bei 1,1% (9/845), 0,8% (3/398), 1,6% (10/613), 1,2% (2/164), 41,9% (13/31) und 2,9% (1/34) der Studienteilnehmer mit HCV-Infektion der Genotypen 1, 2, 3, 4, 5 bzw. 6 beobachtet. Polymorphismen zu Therapiebeginn wurden in NS5A bei jeweils 26,8% (225/841), 79,8% (331/415), 22,1% (136/615), 49,7% (80/161), 12,9% (4/31) und 54,1% (20/37) der Studienteilnehmer mit HCV-Infektion der Genotypen 1, 2, 3, 4, 5 bzw. 6 beobachtet.

Genotypen 1, 2, 4, 5 und 6: Polymorphismen zu Therapiebeginn hatten bei den Genotypen 1, 2, 4, 5 und 6 keine Auswirkung auf das Behandlungsergebnis.

Genotyp 3: Bei Studienteilnehmern, die das empfohlene Behandlungsschema erhielten

(n = 309), hatte ein NS5A- (inklusive Y93H) oder ein NS3-Polymorphismus zu Therapiebeginn keinen relevanten Einfluss auf das Behandlungsergebnis. Alle Studienteilnehmer (15/15) mit Y93H und 75% (15/20) mit A30K in NS5A zu Therapiebeginn erreichten eine SVR12. Die Gesamtprävalenz von A30K und von Y93H zu Therapiebeginn entsprach 6,5% bzw. 4,9%. Die Bestimmung des Einflusses von Baseline-Polymorphismen in NS5A war bei therapienaiven Studienteilnehmern mit Zirrhose und vorbehandelten Studienteilnehmern aufgrund der geringen Prävalenz von A30K (1,6%, 2/128) und Y93H (3,9%, 5/128) limitiert.

Kreuzresistenzen

In-vitro-Daten zeigen, dass die Mehrzahl der resistenzassoziierten Substitutionen in NS5A an den Aminosäurepositionen 24, 28, 30, 31, 58, 92 oder 93, die eine Resistenz gegen Ombitasvir, Daclatasvir, Ledipasvir, Elbasvir oder Velpatasvir bewirken, gegenüber Pibrentasvir empfindlich blieben. Einige Kombinationen der NS5A-Substitutionen an diesen Positionen zeigten eine Verringerung der Empfindlichkeit gegenüber Pibrentasvir. Glecaprevir war gegen resistenzassoziierte Substitutionen in NS5A uneingeschränkt aktiv. Pibrentasvir war gegen resistenzassoziierte Substitutionen in NS3 uneingeschränkt aktiv. Sowohl Glecaprevir als auch Pibrentasvir waren uneingeschränkt aktiv gegen Substitutionen, die mit einer Resistenz gegenüber nukleotidischen und nicht nukleotidischen NS5B-Inhibitoren assoziiert waren.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Tabelle 7 auf Seite 8 fasst die mit Maviret durchgeführten, klinischen Studien bei Studienteilnehmern mit HCV-Infektion vom Genotyp 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 zusammen.

Tabelle 7: Klinische Studien, die mit Maviret bei Studienteilnehmern mit HCV-Infektion vom Genotyp 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 durchgeführt wurden

Genotyp (GT)	Klinische Studie	Zusammenfassung des Studiendesigns
TN- und PRS-TE-Studienteilnehmer ohne Zirrhose		
GT1	ENDURANCE-1 ^a	Maviret über 8 Wochen (n = 351) oder 12 Wochen (n = 352)
	SURVEYOR-1	Maviret über 8 Wochen (n = 34)
GT2	ENDURANCE-2	Maviret (n = 202) oder Placebo (n = 100) über 12 Wochen
	SURVEYOR-2 ^b	Maviret über 8 Wochen (n = 199) oder 12 Wochen (n = 25)
GT3	ENDURANCE-3	Maviret über 8 Wochen (n = 157) oder 12 Wochen (n = 233) Sofosbuvir + Daclatasvir über 12 Wochen (n = 115)
	SURVEYOR-2	Maviret über 8 Wochen (nur TN, n = 29) oder 12 Wochen (n = 76) oder 16 Wochen (nur TE, n = 22)
GT4, 5, 6	ENDURANCE-4	Maviret über 12 Wochen (n = 121)
	ENDURANCE-5,6	Maviret über 8 Wochen (n = 75)
	SURVEYOR-1	Maviret über 12 Wochen (n = 32)
	SURVEYOR-2 ^c	Maviret über 8 Wochen (n = 58)
GT1-6	VOYAGE-1 ^f	Maviret über 8 Wochen (GT1, 2, 4, 5 oder 6 und GT3 TN) (n = 356) oder 16 Wochen (nur GT3 TE) (n = 6)
TN- und PRS-TE-Studienteilnehmer mit Zirrhose		
GT1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION-1	Maviret über 12 Wochen (n = 146)
GT3	SURVEYOR-2 ^d	Maviret über 12 Wochen (nur TN, n = 64) oder 16 Wochen (nur TE, n = 51)
GT5, 6	ENDURANCE-5,6	Maviret über 12 Wochen (n = 9)
GT1-6	VOYAGE-2 ^f	Maviret über 12 Wochen (GT1, 2, 4, 5 oder 6 und GT3 TN) (n = 157) oder 16 Wochen (nur GT3 TE) (n = 3)
GT1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION-8	Maviret über 8 Wochen (n = 280) (nur TN)
Studienteilnehmer mit CKD im Stadium 3b, 4 und 5 mit oder ohne Zirrhose		
GT1-6	EXPEDITION-4	Maviret über 12 Wochen (n = 104)
GT1-6	EXPEDITION-5	Maviret über 8 Wochen (n = 84) oder 12 Wochen (n = 13) oder 16 Wochen (n = 4)
Mit NS5A-Inhibitor- und/oder PI-vorbehandelte Studienteilnehmer mit oder ohne Zirrhose		
GT1, 4	MAGELLAN-1 ^e	Maviret über 12 Wochen (n = 66) oder 16 Wochen (n = 47)
HCV/HIV-1-koinfizierte Studienteilnehmer mit oder ohne Zirrhose		
GT1-6	EXPEDITION-2	Maviret über 8 Wochen (n = 137) oder 12 Wochen (n = 16)
Leber- oder Nierentransplantatempfänger		
GT1-6	MAGELLAN-2	Maviret über 12 Wochen (n = 100)
Jugendliche Studienteilnehmer (12 bis < 18 Jahre)		
GT1-6	DORA (Teil 1)	Maviret über 8 Wochen (n = 44) oder 16 Wochen (n = 3)

TN = therapienaiv (nicht vorbehandelt), PRS-TE = therapieerfahren (vorbehandelt; dazu gehört eine frühere Behandlung, die pegIFN (oder IFN) und/oder RBV und/oder Sofosbuvir einschließt), PI = Proteaseinhibitor, CKD = chronische Nierenerkrankung (*Chronic Kidney Disease*)

- a. Schließt 33 Studienteilnehmer mit HIV-1-Koinfektion ein.
- b. GT2 in der Studie SURVEYOR-2 Teil 1 und 2 – Maviret über 8 Wochen (n = 54) oder 12 Wochen (n = 25); GT2 in der Studie SURVEYOR-2 Teil 4 – Maviret über 8 Wochen (n = 145).
- c. GT3 ohne Zirrhose in der Studie SURVEYOR-2 Teil 1 und 2 – Maviret über 8 Wochen (n = 29) oder 12 Wochen (n = 54); GT3 ohne Zirrhose in der Studie SURVEYOR-2 Teil 3 – Maviret über 12 Wochen (n = 22) oder 16 Wochen (n = 22).
- d. GT3 mit Zirrhose in der Studie SURVEYOR-2 Teil 2 – Maviret über 12 Wochen (n = 24) oder 16 Wochen (n = 4); GT3 mit Zirrhose in der Studie SURVEYOR-2 Teil 3 – Maviret über 12 Wochen (n = 40) oder 16 Wochen (n = 47).
- e. GT1, 4 in der Studie MAGELLAN-1 Teil 1 – Maviret über 12 Wochen (n = 22); GT1, 4 in der Studie MAGELLAN-1 Teil 2 – Maviret über 12 Wochen (n = 44) oder 16 Wochen (n = 47).
- f. VOYAGE-1 und VOYAGE-2 waren regionale Studien in Asien.

HCV-RNA-Werte im Serum wurden während der klinischen Studien mit dem Roche COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV-Test (Version 2.0) mit einer unteren Bestimmungsgrenze (*Lower Limit of Quantification*; LLOQ) von 15 IE/ml gemessen (mit Ausnahme von SURVEYOR-1 und SURVEYOR-2, bei denen Roche COBAS TaqMan, ein Real-Time Reverse Transkriptase-PCR-Test (RT-PCR) V. 2.0, mit einer LLOQ von 25 IE/ml verwendet wurde). Das anhaltende virologische

Ansprechen (*Sustained Virologic Response*, SVR12) wurde definiert als HCV-RNA-Konzentration von weniger als LLOQ 12 Wochen nach Therapieende und war in allen Studien der primäre Endpunkt zur Bestimmung der HCV-Heilungsrate.

Klinische Studien mit therapienaiven oder vorbehandelten Studienteilnehmern mit oder ohne Zirrhose

Von den 2.409 behandelten Studienteilnehmern mit kompensierter Lebererkrankung

(mit oder ohne Zirrhose), die therapienaiv oder mit Kombinationen aus Peginterferon, Ribavirin und/oder Sofosbuvir vorbehandelt waren, betrug das mediane Alter 53 Jahre (Bereich: 19 bis 88); 73,3% waren therapienaiv, 26,7% waren vorbehandelt mit einer Kombination aus entweder Sofosbuvir, Ribavirin und/oder Peginterferon; 40,3% wiesen den HCV-Genotyp 1 auf; 19,8% wiesen den HCV-Genotyp 2 auf; 27,8% wiesen den HCV-Genotyp 3 auf; 8,1% wiesen den HCV-Genotyp 4 auf; 3,4% wiesen die HCV-Genotypen 5–6 auf; 13,1% waren ≥ 65 Jahre alt; 56,6% waren männlich; 6,2% waren Schwarze; 12,3% hatten eine Zirrhose; 4,3% hatten eine schwere oder terminale Nierenfunktionsstörung; 20,0% hatten einen Body-Mass-Index von mindestens 30 kg pro m²; 7,7% hatten eine HIV-1-Koinfektion und die mediane HCV-RNA-Konzentration zu Baseline betrug 6,2 log₁₀ IE/ml.

Siehe Tabelle 8 auf Seite 9

Von den Genotyp-1-, -2-, -4-, -5- oder -6-infizierten Studienteilnehmern mit terminaler Nierenfunktionsstörung, die in EXPEDITION-4 aufgenommen wurden, wiesen 97,8% (91/93) eine SVR12 und keiner ein virologisches Versagen auf.

Klinische Studie mit Studienteilnehmern mit einer Genotyp-5- oder -6-Infektion

ENDURANCE-5,6 war eine offene Studie mit 84 HCV-GT5- (N = 23) oder -6-infizierten (N = 61) TN- oder TE-PRS-Studienteilnehmern. Patienten ohne Zirrhose wurden mit Maviret über 8 Wochen behandelt und Patienten mit kompensierter Zirrhose wurden mit Maviret über 12 Wochen behandelt. Die 84 behandelten Studienteilnehmer hatten ein medianes Alter von 59 Jahren (Bereich 24 bis 79); 27% waren mit dem HCV-Genotyp 5, 73% waren mit dem HCV-Genotyp 6 infiziert; 54% waren weiblich, 30% waren Weiße, 68% waren Asiaten; 90% waren HCV TN; 11% hatten eine kompensierte Zirrhose.

Insgesamt erreichten 97,6% (82/84) der Studienteilnehmer eine SVR12. Dabei erreichten 95,7% (22/23) der Studienteilnehmer mit einer GT5-Infektion und 98,4% (60/61) der Studienteilnehmer mit einer GT6-Infektion eine SVR12. Ein TN-Studienteilnehmer mit einer GT5-Infektion ohne Zirrhose hatte einen Relapse und bei einem TN-Studienteilnehmer mit GT6-Infektion und kompensierter Zirrhose kam es zu einem virologischen Versagen unter der Therapie.

Studienteilnehmer mit Genotyp-1-, -2-, -4-, -5- oder -6-Infektion mit Zirrhose, die Maviret über 8 Wochen erhalten haben

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Maviret, das über 8 Wochen bei therapienaiven Studienteilnehmern mit einer kompensierten Zirrhose sowie GT 1, 2, 4, 5 oder 6 angewendet wurde, wurde in einer einarmigen, offenen Studie (EXPEDITION-8) untersucht. Die 280 behandelten Studienteilnehmer hatten ein medianes Alter von 60 Jahren (Bereich: 34 bis 88); 81,8% waren mit dem HCV-Genotyp 1; 10% waren mit dem HCV-Genotyp 2; 4,6% waren mit dem HCV-Genotyp 4; 0,4% waren mit dem HCV-Genotyp 5; 3,2% waren mit dem HCV-Geno-

typ 6 infiziert; 60 % waren männlich; 9,6 % waren Schwarze.

Insgesamt erreichten 97,9 % (274/280) der Studienteilnehmer eine SVR12. Es kam zu keinem virologischen Versagen.

Studienteilnehmer mit Genotyp-3-Infektion

Die Wirksamkeit von Maviret bei therapie-naiven oder mit einer Kombination von Peginterferon, Ribavirin und/oder Sofosbuvir vorbehandelten Studienteilnehmern mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 3 wurde in den klinischen Studien ENDURANCE-3 (therapienaive Studienteilnehmer ohne Zirrhose) und SURVEYOR-2 Teil 3 (Studienteilnehmer mit und ohne Zirrhose und/oder vorbehandelte Studienteilnehmer) nachgewiesen.

ENDURANCE-3 war eine teilrandomisierte, offene, aktiv-kontrollierte Studie mit therapienaiven Studienteilnehmern. Die Studienteilnehmer wurden entweder randomisiert auf Maviret über 12 Wochen oder auf die Kombination von Sofosbuvir und Daclatasvir über 12 Wochen (2:1); nachträglich wurde die Studie um einen (nicht randomisierten) dritten Arm mit Maviret über 8 Wochen erweitert. SURVEYOR-2 Teil 3 war eine offene Studie, in der nicht zirrhotische, vorbehandelte Studienteilnehmer auf eine 12- oder 16-wöchige Behandlung randomisiert wurden; zusätzlich bewertete die Studie die Wirksamkeit von Maviret bei Studienteilnehmern mit kompensierter Zirrhose und Genotyp-3-Infektion in zwei festgelegten Therapiearmen mittels einer 12-wöchigen (nur therapienaive Studienteilnehmer) und einer 16-wöchigen (nur vorbehandelte Studienteilnehmer) Dauer. Von den vorbehandelten Studienteilnehmern hatten 46 % (42/91) unter einem vorangegangenen Regime mit Sofosbuvir versagt.

Siehe Tabelle 9

In einer gepoolten Analyse mit therapienaiven Studienteilnehmern ohne Zirrhose (die Daten der Phase II und III einschloss) wurde die SVR12 hinsichtlich des Vorliegens von A30K zu Therapiebeginn beurteilt. Bei Studienteilnehmern mit A30K, die über 8 Wochen behandelt wurden, wurde im Vergleich zu denen, die 12 Wochen behandelt wurden, eine numerisch niedrigere SVR12-Rate erreicht [78 % (14/18) vs. 93 % (13/14)].

Siehe Tabelle 10 auf Seite 10

Von den mit Genotyp 3 infizierten Studienteilnehmern mit terminaler Nierenfunktionsstörung, die in EXPEDITION-4 aufgenommen wurden, erreichten 100 % (11/11) eine SVR12.

Studienteilnehmer mit Genotyp-3b-Infektion

Der GT3b ist ein Subtyp, der bei einer relativ kleinen Anzahl von mit HCV-infizierten Patienten in China und einigen Ländern Süd- und Südostasiens, aber selten außerhalb dieser Region vorkommt. Die Studien VOYAGE-1 und VOYAGE-2 wurden in China, Singapur und Südkorea bei HCV-Genotyp 1–6 infizierten Studienteilnehmern ohne Zirrhose (VOYAGE-1) oder mit kompensierter Zirrhose (VOYAGE-2), die entweder therapienaiv (TN) oder mit

Tabelle 8: SVR12 bei therapienaiven und mit Peginterferon, Ribavirin und/oder Sofosbuvir vorbehandelten^a Studienteilnehmern mit Genotyp-1-, -2-, -4-, -5- und -6-Infektion, die über den empfohlenen Zeitraum behandelt wurden (gepoolte Daten aus ENDURANCE-1^b, SURVEYOR-1, -2 und EXPEDITION-1, -2^b, -4 und -8)

	Genotyp 1	Genotyp 2	Genotyp 4	Genotyp 5	Genotyp 6
SVR12 bei Studienteilnehmern ohne Zirrhose					
8 Wochen	99,2 % (470/474)	98,1 % (202/206)	95,2 % (59/62)	100 % (2/2)	92,3 % (12/13)
Ergebnis für Studienteilnehmer ohne SVR12					
VF während der Behandlung	0,2 % (1/474)	0 % (0/206)	0 % (0/60)	0 % (0/2)	0 % (0/13)
Relapse ^c	0 % (0/471)	1,0 % (2/204)	0 % (0/61)	0 % (0/2)	0 % (0/13)
Andere ^d	0,6 % (3/474)	1,0 % (2/206)	4,8 % (3/62)	0 % (0/2)	7,7 % (1/13)
SVR12 bei Studienteilnehmern mit Zirrhose					
12 Wochen	96,8 % (30/31)	90,0 % (9/10)	100 % (8/8)	---	100 % (1/1)
8 Wochen	97,4 % (225/231)	100 % (26/26)	100 % (13/13)	100 % (1/1)	100 % (9/9)
Ergebnis für Studienteilnehmer ohne SVR12					
VF während der Behandlung	0 % (0/262)	0 % (0/36)	0 % (0/21)	0 % (0/1)	0 % (0/10)
Relapse ^c	0,4 % (1/256)	0 % (0/35)	0 % (0/20)	0 % (0/1)	0 % (0/10)
Andere ^d	2,3 % (6/262)	2,8 % (1/36)	0 % (0/21)	0 % (0/1)	0 % (0/10)

VF = Virologisches Versagen (*virologic failure*)

- Prozentualer Anteil an Studienteilnehmern, die mit Peginterferon, Ribavirin und/oder Sofosbuvir vorbehandelt waren: 26 %, 14 %, 24 %, 0 % und 13 % für die Genotypen 1, 2, 4, 5 bzw. 6. Keiner der Studienteilnehmer mit GT5 und 3 Studienteilnehmer mit GT6 waren mit Peginterferon, Ribavirin und/oder Sofosbuvir vorbehandelt.
- Schließt insgesamt 154 Studienteilnehmer mit HIV-1-Koinfektion in ENDURANCE-1 und EXPEDITION-2 ein, die über die empfohlene Therapiedauer behandelt wurden.
- Relapse wird bei Studienteilnehmern mit abgeschlossener Behandlung definiert als HCV-RNA \geq LLOQ nach dem Ansprechen auf die Behandlung zu Therapieende (*End-of-Treatment-Response*).
- Einschließlich der Studienteilnehmer, die aufgrund von unerwünschten Ereignissen die Behandlung vorzeitig abbrachen, nicht für die Nachbeobachtung zur Verfügung standen (*Lost to follow-up*) oder aus der Studie ausschieden (*Subject withdrawals*).

Tabelle 9: SVR12 bei therapienaiven Genotyp-3-infizierten Studienteilnehmern ohne Zirrhose (ENDURANCE-3)

SVR	Maviret über 8 Wochen n = 157	Maviret über 12 Wochen n = 233	SOF + DCV über 12 Wochen n = 115
	94,9 % (149/157)	95,3 % (222/233)	96,5 % (111/115)
	Behandlungsunterschied -1,2 %; 95%-Konfidenzintervall (-5,6 % bis 3,1 %)		
	Behandlungsunterschied -0,4 %; 97,5%-Konfidenzintervall (-5,4 % bis 4,6 %)		
Ergebnis für Studienteilnehmer ohne SVR12			
VF während der Behandlung	0,6 % (1/157)	0,4 % (1/233)	0 % (0/115)
Relapse ^a	3,3 % (5/150)	1,4 % (3/222)	0,9 % (1/114)
Andere ^b	1,3 % (2/157)	3,0 % (7/233)	2,6 % (3/115)

- Relapse wird definiert als HCV-RNA \geq LLOQ nach Ansprechen auf die Behandlung zu Therapieende bei Studienteilnehmern mit abgeschlossener Behandlung.
- Einschließlich der Studienteilnehmer, die aufgrund von unerwünschten Ereignissen die Behandlung vorzeitig abbrachen, nicht für die Nachbeobachtung zur Verfügung standen (*Lost to follow-up*) oder aus der Studie ausschieden (*Subject withdrawals*).

einer Kombination aus Interferon, Peg-Interferon, Ribavirin und/oder Sofosbuvir (TE-PRS) vorbehandelt waren, durchgeführt. Alle Studienteilnehmer ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose wurden über 8 oder 12 Wochen mit Maviret behandelt, außer GT3 TE-PRS Studienteilnehmer, die über 16 Wochen mit Maviret behandelt wurden. Insgesamt lagen

die SVR12-Raten bei 97,2 % (352/362) und 99,4 % (159/160) in VOYAGE-1 und VOYAGE-2.

Bei Studienteilnehmern mit GT3b ohne Zirrhose wurde eine numerisch niedrigere SVR12-Rate von 58,3 % (7/12) [62,5 % (5/8) für TN-Studienteilnehmer und 50 % (2/4) für TE-PRS-Studienteilnehmer] im

Vergleich zu Studienteilnehmern mit GT3a ohne Zirrhose (92,9 % (13/14)) beobachtet. Drei TN-Studienteilnehmer mit GT3b hatten einen Relapse und bei zwei TE-PRS-Studienteilnehmern mit GT3b kam es zu einem virologischen Versagen unter der Therapie. Bei den Studienteilnehmern mit kompensierter Zirrhose lag die SVR12-Rate insgesamt bei 87,5 % (7/8) [85,7 % (6/7) für TN-Studienteilnehmer und 100 % (1/1) für TE-PRS-Studienteilnehmer] und 100 % (6/6) für Studienteilnehmer, die mit GT3a infiziert waren. Ein TN-Studienteilnehmer, der mit GT3b infiziert war, hatte einen Relapse.

SVR12-Rate insgesamt in klinischen Studien mit therapienaiven oder vorbehandelten Studienteilnehmern mit oder ohne Zirrhose

Von den therapienaiven oder vorbehandelten (vorbehandelt mit einer Kombination aus Peginterferon, Ribavirin und/oder Sofosbuvir) Studienteilnehmern, die über die empfohlene Therapiedauer behandelt wurden, erreichten 97,5 % (1.252/1.284) insgesamt eine SVR12, während 0,3 % (4/1.284) während der Behandlung ein virologisches Versagen und 0,9 % (11/1.262) nach Therapieende einen Relapse aufwiesen.

Von den therapienaiven oder vorbehandelten Studienteilnehmern mit kompensierter Zirrhose, die über die empfohlene Therapiedauer behandelt wurden, erreichten 97,0 % (288/297) eine SVR12 (davon erreichten 98,0 % [192/196] der therapienaiven Studienteilnehmer eine SVR12), während 0,7 % (2/297) während der Behandlung ein virologisches Versagen und 1,0 % (3/289) nach Therapieende einen Relapse aufwiesen.

Von den therapienaiven Studienteilnehmern ohne Zirrhose, die über die empfohlene Therapiedauer von 8 Wochen behandelt wurden, erreichten 97,5 % (749/768) eine SVR12, während 0,1 % (1/768) während der Behandlung ein virologisches Versagen und 0,7 % (5/755) nach Therapieende einen Relapse aufwiesen.

Von den vorbehandelten Studienteilnehmern ohne Zirrhose, die über die empfohlene Therapiedauer behandelt wurden, erreichten 98,2 % (215/219) eine SVR12, während 0,5 % (1/219) während der Behandlung ein virologisches Versagen und 1,4 % (3/218) nach Therapieende einen Relapse aufwiesen.

Das Vorliegen einer HIV-1-Koinfektion hat die Wirksamkeit nicht beeinträchtigt. Die SVR12-Rate bei therapienaiven oder vorbehandelten HCV/HIV-1-koinfizierten Studienteilnehmern mit einer Behandlung über 8 oder 12 Wochen (jeweils ohne Zirrhose und mit kompensierter Zirrhose) betrug 98,2 % (165/168) in den Studien ENDURANCE-1 und EXPEDITION-2. Bei einem Studienteilnehmer (0,6 %, 1/168) kam es während der Behandlung zu einem virologischen Versagen und kein Studienteilnehmer (0 %, 0/166) zeigte einen Relapse.

Klinische Studie mit Leber- oder Nierentransplantatempfängern

MAGELLAN-2 war eine einarmige, offene Studie in der 100 Studienteilnehmer nach einer Leber- oder Nierentransplantation mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1–6 ohne Zirrhose über 12 Wochen mit Maviret be-

Tabelle 10: SVR12 bei Genotyp-3-infizierten Studienteilnehmern mit oder ohne Zirrhose, die über den empfohlenen Zeitraum behandelt wurden (SURVEYOR-2 Teil 3)

	Therapienaiv mit Zirrhose	Vorbehandelt mit oder ohne Zirrhose
	Maviret 12 Wochen (n = 40)	Maviret 16 Wochen (n = 69)
SVR	97,5 % (39/40)	95,7 % (66/69)
Ergebnis für Studienteilnehmer ohne SVR12		
VF während der Behandlung	0 % (0/40)	1,4 % (1/69)
Relapse ^a	0 % (0/39)	2,9 % (2/68)
Andere ^b	2,5 % (1/40)	0 % (0/69)
SVR nach Zirrhosestatus		
Ohne Zirrhose	n. v.	95,5 % (21/22)
Zirrhose	97,5 % (39/40)	95,7 % (45/47)

- a. Relapse wird definiert als HCV-RNA ≥ LLOQ nach Ansprechen auf die Behandlung zu Therapieende bei Studienteilnehmern mit abgeschlossener Behandlung.
- b. Einschließlich der Studienteilnehmer, die aufgrund von unerwünschten Ereignissen die Behandlung vorzeitig abbrechen, nicht für die Nachbeobachtung zur Verfügung standen (*Lost to follow-up*) oder aus der Studie ausschieden (*Subject withdrawals*).

handelt wurden. Mit Ausnahme von Genotyp-3-infizierten Studienteilnehmern, die alle therapienaiv waren, schloss die Studie therapienaive oder mit einer Kombination aus Peginterferon, Ribavirin und/oder Sofosbuvir vorbehandelte Studienteilnehmer ein.

Die 100 behandelten Studienteilnehmer hatten ein medianes Alter von 60 Jahren (Bereich: 39 bis 78); 57 % waren mit dem HCV-Genotyp 1; 13 % waren mit dem HCV-Genotyp 2; 24 % waren mit dem HCV-Genotyp 3; 4 % waren mit dem HCV-Genotyp 4; 2 % waren mit dem HCV-Genotyp 6 infiziert; 75 % waren männlich; 8 % waren Schwarze; 66 % waren HCV-therapienaiv; keiner hatte eine Zirrhose und 80 % hatten bei Behandlungsbeginn einen Fibrosegrad von F0 oder F1; 80 % der Studienteilnehmer hatten vorher eine Lebertransplantation und 20 % eine Nierentransplantation. Zulässige Immunsuppressiva für die gleichzeitige Anwendung waren Ciclosporin ≤ 100 mg pro Tag, Tacrolimus, Sirolimus, Everolimus, Azathioprin, Mycophenolsäure, Prednison und Prednisolon.

Insgesamt erreichten 98,0 % (98/100) der Studienteilnehmer nach einer Transplantation eine SVR12. Es kam während der Behandlung zu einem Relapse und keinem virologischen Versagen.

Klinische Studie mit Studienteilnehmern mit eingeschränkter Nierenfunktion

EXPEDITION-5 war eine offene Studie mit 101 HCV-GT1-6-infizierten Studienteilnehmern ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose und chronischer Nierenerkrankung (CKD) Stadium 3b, 4 oder 5. Die Studienteilnehmer waren entweder therapienaiv oder mit einer Kombination aus Peginterferon, Ribavirin und/oder Sofosbuvir vorbehandelt und erhielten Maviret über 8, 12 oder 16 Wochen entsprechend der zugelassenen Behandlungsdauer.

Von den 101 behandelten Studienteilnehmern betrug das mittlere Alter 58 Jahre (Bereich 32-87); 53 % waren mit dem HCV-Genotyp 1; 27 % mit dem HCV-Genotyp 2; 15 % mit dem HCV-Genotyp 3; 4 % mit

dem HCV-Genotyp 4 infiziert; 59 % waren männlich; 73 % waren Weiße; 80 % waren HCV-therapienaiv; 13 % hatten eine Zirrhose und 65 % hatten bei Behandlungsbeginn einen Fibrosegrad von F0 oder F1; 7 % waren CKD Stadium 3b; 17 % waren CKD Stadium 4 und 76 % waren CKD Stadium 5 (alle erhielten eine Dialyse); 84 Studienteilnehmer erhielten eine 8-wöchige Behandlung, 13 Studienteilnehmer erhielten eine 12-wöchige Behandlung und 4 Studienteilnehmer erhielten eine 16-wöchige Behandlung. Insgesamt erreichten 97 % (98/101) der Studienteilnehmer eine SVR12. Es kam zu keinem virologischen Versagen.

Ältere Patienten

Klinische Studien mit Maviret umfassten 328 Studienteilnehmer mit einem Alter von mindestens 65 Jahren (13,8 % der Gesamtanzahl aller Studienteilnehmer). Die Ansprechrate bei Studienteilnehmern ≥ 65 Jahren war in allen Behandlungsgruppen gleich der der Studienteilnehmer < 65 Jahren.

Kinder und Jugendliche

DORA (Teil 1) war eine offene Studie, in der die Sicherheit und Wirksamkeit bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren untersucht wurde, die über 8 oder 16 Wochen mit Maviret 300 mg/120 mg (drei 100 mg/40 mg Filmtabletten) behandelt wurden. Es wurden 47 Studienteilnehmer in DORA (Teil 1) aufgenommen. Das mediane Alter betrug 14 Jahre (Bereich: 12 bis 17); 79 % waren mit dem HCV-Genotyp 1, 6 % mit dem HCV-Genotyp 2, 9 % mit dem HCV-Genotyp 3, 6 % mit dem HCV-Genotyp 4 infiziert; 55 % waren weiblich; 11 % waren Schwarze; 77 % waren HCV-therapienaiv; 23 % waren mit Interferon vorbehandelt; 4 % hatten eine HIV-Koinfektion; kein Studienteilnehmer hatte eine Zirrhose; das mittlere Gewicht war 59 kg (Bereich: 32 bis 109 kg).

Insgesamt erreichten 100 % (47/47) der Studienteilnehmer eine SVR12. Bei keinem Studienteilnehmer trat ein virologisches Versagen auf.

Tabelle 11: Pharmakokinetische Eigenschaften der Bestandteile von Maviret bei gesunden erwachsenen Studienteilnehmern

	Glecaprevir	Pibrentasvir
Resorption		
T _{max} (h) ^a	5,0	5,0
Einfluss einer Mahlzeit (im Vergleich zur Nüchterngabe) ^b	↑ 83 – 163 %	↑ 40 – 53 %
Verteilung		
% gebunden an humane Plasmaproteine	97,5	> 99,9
Blut-Plasma-Verhältnis	0,57	0,62
Biotransformation		
Metabolismus	sekundär	keiner
Elimination		
Haupteliminationsweg	Biliäre Exkretion	Biliäre Exkretion
t _{1/2} (h) im <i>Steady State</i>	6 – 9	23 – 29
% der im Urin ausgeschiedenen Dosis ^c	0,7	0
% der im Stuhl ausgeschiedenen Dosis ^c	92,1 ^d	96,6
Transport		
Substrate der Transporter	P-gp, BCRP und OATP1B1/3	P-gp und nicht auszuschließen BCRP

- a. Mediane T_{max} nach einer Einzeldosis Glecaprevir und Pibrentasvir bei gesunden Studienteilnehmern.
- b. Mittlere systemische Exposition bei mäßig oder stark fettreichen Mahlzeiten.
- c. Gabe einer Einzeldosis [¹⁴C]Glecaprevir oder [¹⁴C]Pibrentasvir bei Massenbilanzstudien.
- d. Oxidative Metaboliten und deren Nebenprodukte machten 26 % der radioaktiven Dosis aus. Es wurden keine Glecaprevir-Metaboliten im Plasma beobachtet.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Maviret eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien mit Glecaprevir/Pibrentasvir in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen von 3 Jahren bis zu < 12 Jahren in der Behandlung der chronischen Hepatitis C gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften der Bestandteile von Maviret sind in Tabelle 11 aufgeführt.

Bei Studienteilnehmern mit chronischer Hepatitis-C-Infektion ohne Zirrhose betragen die geometrischen AUC₂₄-Mittelwerte nach 3 Tagen Monotherapie entweder mit Glecaprevir 300 mg täglich (n = 6) oder Pibrentasvir 120 mg täglich (n = 8) 13.600 ng·h/ml für Glecaprevir und 459 ng·h/ml für Pibrentasvir. Die Abschätzung der pharmakokinetischen Parameter unter Verwendung populations-pharmakokinetischer Modelle weist wegen der Nichtlinearität der Dosis und der Wechselwirkungen zwischen Glecaprevir und Pibrentasvir eine inhärente Unsicherheit auf. Basierend auf populations-pharmakokinetischen Modellen für Maviret bei Studienteilnehmern mit chronischer Hepatitis-C-Infektion waren die AUC₂₄-Werte im *Steady State* für Glecaprevir und Pibrentasvir bei Studienteilnehmern ohne Zirrhose (n = 1.804) 4.800 bzw. 1.430 ng · h/ml, bei Studienteilnehmern mit Zirrhose (n = 280) 10.500 bzw. 1.530 ng · h/ml. Im Vergleich zu gesunden Studienteilnehmern (n = 230) waren die Abschätzungen für die Population bei HCV-infizierten Studienteilnehmern ohne Zirrhose für die AUC_{24,SS} für Glecaprevir

ähnlich (10 % Unterschied) und für Pibrentasvir 34 % niedriger.

Linearität/Nichtlinearität

Die AUC von Glecaprevir stieg mehr als dosisproportional an (1.200 mg einmal täglich führten zu einer 516-fach höheren Exposition als 200 mg einmal täglich), was mit einer Sättigung der Aufnahme- und der Effluxtransporter zusammenhängen könnte.

Die AUC von Pibrentasvir stieg mehr als dosisproportional bei Dosierungen bis zu 120 mg an (über 10-fach höherer Anstieg der Exposition bei 120 mg einmal täglich verglichen mit 30 mg einmal täglich). Bei Dosierungen ≥ 120 mg zeigte sich aber eine lineare Pharmakokinetik. Der nicht lineare Anstieg der Exposition < 120 mg könnte mit der Sättigung der Effluxtransporter zusammenhängen.

Die Bioverfügbarkeit von Pibrentasvir ist bei gleichzeitiger Gabe mit Glecaprevir 3-fach erhöht als bei alleiniger Gabe von Pibrentasvir. Glecaprevir wird in einem geringeren Ausmaß durch die gleichzeitige Gabe mit Pibrentasvir beeinflusst.

Besondere Patientengruppen

Ethnische Unterschiede

Es ist keine Dosisanpassung von Maviret in Abhängigkeit von der ethnischen Zugehörigkeit notwendig.

Geschlecht oder Körpergewicht

Es ist keine Dosisanpassung von Maviret in Abhängigkeit von Geschlecht oder Körpergewicht notwendig.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung von Maviret erforderlich. Die populations-pharmakokinetische Analyse von HCV-infizierten Studienteilnehmern zeigte, dass

innerhalb des analysierten Altersbereichs (12 bis 88 Jahre) das Alter keine klinisch relevante Auswirkung auf die Exposition mit Glecaprevir oder Pibrentasvir hat.

Kinder und Jugendliche

Bei Jugendlichen, die 12 Jahre und älter sind, ist keine Dosisanpassung von Maviret erforderlich. Die Exposition von Glecaprevir und Pibrentasvir bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren war vergleichbar mit derjenigen bei Erwachsenen der Phase-II-/III-Studien. Bei jugendlichen Patienten < 12 Jahren wurde die Pharmakokinetik von Glecaprevir und Pibrentasvir noch nicht untersucht.

Nierenfunktionsstörung

Die AUC von Glecaprevir und Pibrentasvir war bei nicht HCV-infizierten Studienteilnehmern mit leichter, mittelschwerer, schwerer oder terminaler Nierenfunktionsstörung ohne Dialyse im Vergleich zu Studienteilnehmern mit normaler Nierenfunktion um ≤ 56 % erhöht. Die AUC von Glecaprevir und Pibrentasvir war mit und ohne Dialyse bei dialyse-abhängigen, nicht HCV-infizierten Studienteilnehmern vergleichbar (≤ 18 % Unterschied). Bei der populations-pharmakokinetischen Analyse von HCV-infizierten Studienteilnehmern wurde bei Studienteilnehmern mit terminaler Niereninsuffizienz (mit oder ohne Dialyse) im Vergleich zu Studienteilnehmern mit normaler Nierenfunktion eine 86 % höhere AUC für Glecaprevir und eine 54 % höhere AUC für Pibrentasvir beobachtet. Größere Anstiege können erwartet werden, wenn die ungebundene Konzentration berücksichtigt wird.

Insgesamt waren die Veränderungen bei einer Exposition mit Maviret bei HCV-infizierten Studienteilnehmern mit Nierenfunktionsstörung (mit oder ohne Dialyse) klinisch nicht signifikant.

Leberfunktionsstörung

Bei klinischer Dosierung war die AUC von Glecaprevir bei Studienteilnehmern mit Child-Pugh A im Vergleich zu nicht HCV-infizierten Studienteilnehmern mit normaler Leberfunktion um 33 % erhöht, bei Child-Pugh-B-Studienteilnehmern um 100 % erhöht und bei Child-Pugh-C-Studienteilnehmern um das 11-Fache erhöht. Die AUC von Pibrentasvir war bei Child-Pugh-A-Patienten vergleichbar, bei Child-Pugh-B-Studienteilnehmern um 26 % erhöht und bei Child-Pugh-C-Studienteilnehmern um 114 % erhöht. Größere Anstiege können erwartet werden, wenn die ungebundene Konzentration berücksichtigt wird.

Die populations-pharmakokinetische Analyse zeigte, dass bei Einnahme von Maviret bei HCV-infizierten Studienteilnehmern mit kompensierter Zirrhose im Vergleich zu HCV-infizierten Studienteilnehmern ohne Zirrhose die Exposition von Glecaprevir ungefähr das 2-Fache betrug und die Exposition von Pibrentasvir vergleichbar war. Der Mechanismus für die Unterschiede zwischen der Glecaprevirexposition bei Studienteilnehmern mit chronischer Hepatitis C und mit bzw. ohne Zirrhose ist nicht bekannt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Glecaprevir und Pibrentasvir zeigten keine Genotoxizität in einer Reihe von *In-vitro*- und *In-vivo*-Tests. Diese beinhalteten Tests

zur bakteriellen Mutagenität, zu Chromosomenaberrationen an Lymphozyten aus humanem peripheren Blut sowie *In-vivo*-Mikronukleus-Tests an Nagern. Studien zur Karzinogenität wurden mit Glecaprevir und Pibrentasvir nicht durchgeführt.

Bei Nagern wurden keine Auswirkungen auf das Paarungsverhalten, die weibliche oder männliche Fertilität oder die frühe embryonale Entwicklung bis zu den höchsten untersuchten Dosen beobachtet. Die systemische Exposition (AUC) mit Glecaprevir und Pibrentasvir war ungefähr 63- bzw. 102-fach höher als die humane therapeutische Exposition.

In tiexperimentellen Reproduktionsstudien wurden keine unerwünschten Entwicklungseffekte beobachtet, wenn die Bestandteile von Maviret getrennt während der Organogenese in einer bis 53-fachen Exposition (Ratten; Glecaprevir) bzw. einer 51- und 1,5-fachen Exposition (Mäuse bzw. Kaninchen; Pibrentasvir) als die beim Menschen empfohlene Dosis von Maviret verabreicht wurden. Beim Kaninchen trat schon bei vergleichbar humantherapeutischen Expositionen maternale Toxizität auf (Anorexie, geringeres Körpergewicht und geringerer Zuwachs des Körpergewichts), die mit Embryo- bzw. Fetotoxizität (Anstieg der Abgänge nach Einnistung und Anstieg der Anzahl an Resorptionen und Abfall des mittleren fetalen Körpergewichts) assoziiert war. Deshalb kann die embryo-fötale Toxizität von Glecaprevir bei klinischen Expositionen in dieser Spezies nicht beurteilt werden. Bei keiner der beiden Substanzen traten in Studien mit Nagern zur peri-/postnatalen Entwicklung, in denen die maternale systemische Exposition (AUC) mit Glecaprevir und Pibrentasvir ungefähr das 47- bzw. 74-Fache der klinischen Exposition war, schädliche Effekte auf. Bei laktierenden Ratten war unverändertes Glecaprevir der Hauptbestandteil der Milch und es wurde kein negativer Effekt auf die säugenden Jungtiere gesehen. Bei laktierenden Ratten war Pibrentasvir der einzige Bestandteil, der in der Milch gemessen wurde, und hatte keinen Einfluss auf die säugenden Jungtiere.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

- Copovidon (K-Wert 28)
- Tocofersolan
- Hochdisperses Siliciumdioxid
- Propylenglycolmonocaprylat (Typ II)
- Croscarmellose-Natrium
- Natriumstearylfumarat

Filmüberzug

- Hypromellose 2910 (E464)
- Lactose-Monohydrat
- Titandioxid
- Macrogol (3350)
- Eisen(III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

36 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PE/PCTFE-Aluminiumfolienblisterpackung.
Packung mit 84 (4 x 21) Filmtabletten.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstraße
67061 Ludwigshafen
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/17/1213/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
26. Juli 2017

10. STAND DER INFORMATION

September 2019

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt