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 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 Kindern im Alter von 3 Jahren und älter zur Behandlung der akuten und 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, Jugendliche im Alter von 12 Jahren und älter oder Kinder mit einem Körpergewicht von mindestens 45 kg
Die empfohlene Dosis von Maviret beträgt 300 mg/120 mg (drei Tabletten mit je 100 mg/40 mg) einmal pro Tag zur gleichen Zeit. Die Einnahme erfolgt zusammen mit einer Mahlzeit (siehe Abschnitt 5.2).

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

Tabelle 1: Empfohlene Behandlungsdauer für Maviret bei therapienaiven Patienten[a]

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

a. Patienten, die für die aktuelle Infektion keine Behandlung erhalten haben

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

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

a. Patienten, bei denen die Behandlung der aktuellen Infektion fehlgeschlagen ist

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 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
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Maviret bei Kindern, die jünger als 3 Jahren sind oder ein Körpergewicht von unter 12 kg haben, ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Maviret in überzogener Granulatform ist für Kinder im Alter von 3 bis unter 12 Jahren mit einem Körpergewicht von 12 kg bis unter 45 kg bestimmt. Gewichtsabhängige Dosierungsanweisungen sind der Fachinformation für überzogenes Maviret-Granulat in Beuteln zu entnehmen. Da die Formulierungen ein unterschiedliches pharmakokinetisches Profil aufweisen, sind die Tabletten und das überzogene Granulat nicht austauschbar. Daher ist ein vollständiger Behandlungszyklus mit derselben Formulierung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

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, ethinylestradiolhaltigen 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 Vorsichtsmaßnahmen 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 den Studien MAGELLAN-1 und B16-439 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. 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.

Arzneimittelwechselwirkungen

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-Arzneimittel vorzunehmen. Der für die Diabetes-Behandlung des Patienten zuständige Arzt sollte bei Einleitung einer direkt wirkenden antiviralen Therapie hiervon in Kenntnis gesetzt werden.

Lactose

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

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette. Das heißt, es ist nahezu „natriumfrei".

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 Cytochroms 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-/CYP3A-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: ↑ *= Erhöhung (um mehr als 25 %),* ↓ *= Senkung (um mehr als 20 %),* ↔ *= keine Veränderung* (gleich oder Senkung um weniger als 20 % oder Erhöhung um weniger als 25 %). Dies ist keine abschließende Liste. Alle Wechselwirkungsstudien wurden bei Erwachsenen durchgeführt.

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/ BCRP/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 (*Hypericum perforatum*)	Nicht untersucht. Erwartet: ↓ Glecaprevir und ↓ Pibrentasvir				Die gleichzeitige Anwendung kann die therapeutische Wirkung von Maviret reduzieren und ist

(Induktion von P-gp/ CYP3A)					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)	
Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxilfumarat 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 Tenofovirdisoproxilfumarat erwartet.
	Die Wirkung von Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovirdisoproxilfumarat 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/Tenofovir-alafenamid (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

	↑ Lovastatinsäure	5,73 (4,65; 7,07)	4,10 (3,45; 4,87)	--	20 mg/Tag nicht überschreiten.
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.
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)	--	Die Kombination von Maviret mit Tacrolimus sollte mit Vorsicht erfolgen. Ein Anstieg der Tacrolimusexposition wird erwartet. Daher wird empfohlen, die therapeutische Dosis von Tacrolimus zu überwachen und entsprechend eine Dosisanpassung von Tacrolimus vorzunehmen.
	↔ 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.

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, Tenofoviralafenamid 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 Embryos/Fötus assoziiert ist, beobachtet. Aufgrund dieser maternalen Toxizität kann die embryo-fötale Toxizität von Glecaprevir bei klinischen 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.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In gepoolten klinischen Phase-II- und Phase-III-Studien mit erwachsenen Studienteilnehmenden, die Maviret bei einer chronischen HCV-Infektion vom Genotyp 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 erhielten, waren die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen (Häufigkeit ≥ 10 %) Kopfschmerzen und Fatigue. Weniger als 0,1 % der Studienteilnehmenden, die mit Maviret behandelt wurden, hatten schwerwiegende Nebenwirkungen (transitorische ischämische Attacke). Der Anteil an Studienteilnehmenden, die die Behandlung mit Maviret aufgrund von Nebenwirkungen dauerhaft abbrachen, betrug 0,1 %.

In einer klinischen Phase-IIIb-Studie mit erwachsenen Studienteilnehmenden, die Maviret zur Behandlung einer akuten HCV-Infektion der Genotypen 1, 2, 3 oder 4 erhielten, waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (Inzidenz ≥ 2 %) Fatigue, Asthenie und Kopfschmerzen, die jeweils bei weniger als 4 % der Studienteilnehmenden auftraten. Keiner der mit Maviret behandelten Studienteilnehmenden hatte eine schwere Nebenwirkung; bei keinem Studienteilnehmenden wurde die Behandlung wegen einer Nebenwirkung abgebrochen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden in Zulassungsstudien der Phase II und III bei chronisch HCV-infizierten Erwachsenen mit oder ohne Zirrhose beobachtet, die über 8, 12 oder 16 Wochen, bzw. nach Markteinführung, mit Maviret behandelt wurden (Tabelle 4). 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 (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 4: Nebenwirkungen, die für Maviret identifiziert wurden

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkungen
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Angioödem
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Diarrhö, Übelkeit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Nicht bekannt	Pruritus
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Fatigue
	Häufig	Asthenie
Untersuchungen	Häufig	Anstieg des Gesamtbilirubins

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Chronische HCV-Infektion

Nebenwirkungen bei Studienteilnehmenden mit schwerer Nierenfunktionsstörung, einschließlich dialysepflichtiger Studienteilnehmender

Die Sicherheit von Maviret bei Studienteilnehmenden 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 bei Erwachsenen in EXPEDITION-4 (n = 104) und in EXPEDITION-5 (n = 101) untersucht. Die häufigsten Nebenwirkungen bei Studienteilnehmenden mit schwerer Nierenfunktionsstörung waren Pruritus (17 %) und Fatigue (12 %) in EXPEDITION-4 und Pruritus (14,9 %) in EXPEDITION-5.

Nebenwirkungen bei Studienteilnehmenden mit Leber- oder Nierentransplantat

Die Sicherheit von Maviret wurde bei 100 erwachsenen 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 Studienteilnehmenden in den Phase-II- und -III-Studien. Nebenwirkungen, die bei ≥ 5 % der Studienteilnehmenden, 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 Studienteilnehmenden
Das allgemeine Sicherheitsprofil bei HCV/HIV-1-koinfizierten erwachsenen Studienteilnehmenden (ENDURANCE-1 und EXPEDITION-2) war mit dem der HCV-monoinfizierten erwachsenen Studienteilnehmenden 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 Studienteilnehmenden 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 Studienteilnehmenden 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 Studienteilnehmenden berichtet.

Akute HCV-Infektion

Insgesamt war das beobachtete Sicherheitsprofil bei mit Maviret behandelten Studienteilnehmenden mit akuter HCV-Infektion mit dem beobachteten Sicherheitsprofil bei Studienteilnehmenden mit chronischer HCV-Infektion konsistent. Es wurden keine neuen Sicherheitsbefunde identifiziert.

Sicherheit bei HCV/HIV-1-koinfizierten Studienteilnehmenden

Das allgemeine Sicherheitsprofil bei erwachsenen Studienteilnehmenden mit HCV/HIV-1-Koinfektion war vergleichbar mit dem beobachteten Sicherheitsprofil bei erwachsenen Probanden mit HCV-Monoinfektion.

Leberwerte

Erhöhungen des Gesamtbilirubins von mehr als dem 1,5-Fachen der oberen Normgrenze (ULN) wurden bei 5,3 % der mit Maviret behandelten erwachsenen Studienteilnehmenden beobachtet. Bei erwachsenen Studienteilnehmenden mit einem Bilirubinanstieg traten keine gleichzeitigen Anstiege von ALT oder AST oder Anzeichen einer Leberdekompensation oder eines Leberversagens auf und diese Laborbefunde führten nicht zum Abbruch der Behandlung. Alle Probanden mit einem Ausgangs-ALT-Wert von mehr als dem 3-Fachen der ULN verbesserten sich bis zum letzten Behandlungsbesuch gegenüber dem Ausgangswert.

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 (> 5x ULN) wurden bei 1 von 70 gesunden Studienteilnehmenden 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 systemischen Anwendung; direkt wirkende antivirale Mittel, ATC-Code: J05AP57

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 EC_{50}-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 IC_{50}-Werte.

Die EC_{50}-Werte von Glecaprevir und Pibrentasvir gegen chimäre Replikons aus klinischen Isolaten, die NS3 oder NS5A codieren, sind in Tabelle 6 aufgeführt.

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

Resistenz

In Zellkulturen

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

Für die HCV-Protease-Inhibitorklasse 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-Inhibitorklasse 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 mit Studienteilnehmenden mit chronischer HCV-Infektion

Studien mit therapienaiven und mit Peginterferon (peg-IFN), Ribavirin (RBV) und/oder Sofosbuvir vorbehandelten erwachsenen Studienteilnehmenden 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 Studienteilnehmenden 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 Studienteilnehmenden mit virologischem Versagen traten bei einem Studienteilnehmenden die therapiebedingten Substitutionen A156V in NS3 und Q30R/L31M/H58D in NS5A auf, und bei einem Studienteilnehmenden traten Q30R/H58D in NS5A auf (Y93N lagen zu Baseline und nach Therapieende vor).

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

Bei den 18 mit Genotyp 3 infizierten Studienteilnehmenden, die über 8, 12 oder 16 Wochen mit Maviret behandelt wurden und bei denen ein virologisches Versagen auftrat, wurden bei 11 Studienteilnehmenden die therapiebedingten NS3-Substitutionen Y56H/

N, Q80K/R, A156G oder Q168L/R beobachtet. Bei 5 Studienteilnehmenden lagen A166S oder Q168R zu Therapiebeginn und nach Therapieende vor. Die therapiebedingten NS5A-Substitutionen M28G, A30G/K, L31F, P58T oder Y93H wurden bei 16 Studienteilnehmenden beobachtet, und 13 Studienteilnehmende wiesen A30K (n = 9) oder Y93H (n = 5) zu Therapiebeginn und nach Therapieende auf.

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

Bei 10 von 113 Studienteilnehmenden, 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 Studienteilnehmenden mit virologischem Versagen wurden bei 7 Studienteilnehmenden 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 Studienteilnehmenden 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 Y93H, welche zum Zeitpunkt des Versagens bei 7 Studienteilnehmenden beobachtet wurden.

Bei 13 der 177 Studienteilnehmenden mit einer chronischen HCV-GT1-Infektion (alle Studienteilnehmende, bei denen ein virologisches Versagen auftrat, hatten eine GT1a-Infektion) und einer Vorbehandlung mit einem NS5A-Inhibitor + SOF, die mit Maviret in der Studie B16-439 über 12 Wochen (9 von 13) oder 16 Wochen (4 von 13) behandelt wurden, trat ein virologisches Versagen auf. Unter den 13 Studienteilnehmenden, bei denen ein virologisches Versagen auftrat, wurden die therapiebedingten NS3-Substitutionen bei 4 Studienteilnehmenden zum Zeitpunkt des Versagens beobachtet: A156V (n = 2) oder R155W + A156G (n = 2); bei 3 dieser 4 Studienteilnehmenden trat zusätzlich eine Q80K-Substitution zu Therapiebeginn und nach Therapieende auf. 12 der 13 Studienteilnehmenden hatten zu Therapiebeginn eine oder mehrere NS5A-Polymorphismen, welche an Aminosäuresignatur-Positionen detektiert wurden (M28V/T, Q30E/H/N/R, L31M/V, H58D, E62D/Q oder Y93H/N), und bei 10 dieser 13 Studienteilnehmenden entwickelten sich noch zusätzlich NS5A-Substitutionen (M28A/S/T (n = 3), Q30N (n = 1), L31M/V (n = 2), P32del (n = 1), H58D (n = 4), E62D (n = 1)) zum Zeitpunkt des Versagens.

In klinischen Studien mit Studienteilnehmenden mit akuter HCV-Infektion

Bei Studienteilnehmenden, die in der klinischen Phase-IIIb-Studie (M20-350) Maviret über 8 Wochen erhielten, hatten Baseline-Polymorphismen in NS3 und/oder NS5A keinen Einfluss auf das Behandlungsergebnis; bei keinem Studienteilnehmenden kam es zu einem virologischen Versagen.

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

Eine gepoolte Analyse mit therapienaiven und mit pegyliertem Interferon, Ribavirin und/oder Sofosbuvir vorbehandelten erwachsenen Studienteilnehmenden mit einer chronischen HCV-Infektion, 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 Studienteilnehmenden 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 Studienteilnehmenden 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 Studienteilnehmenden, die das empfohlene Behandlungsschema erhielten (n = 313), hatte ein NS5A- (inklusive Y93H) oder ein NS3-Polymorphismus zu Therapiebeginn keinen relevanten Einfluss auf das Behandlungsergebnis. Alle Studienteilnehmenden (15/15) mit Y93H und 77 % (17/22) mit A30K in NS5A zu Therapiebeginn erreichten eine SVR12. Die Gesamtprävalenz von A30K und von Y93H zu Therapiebeginn entsprach 7,0 % bzw. 4,8 %. Die Bestimmung des Einflusses von Baseline-Polymorphismen in NS5A war bei therapienaiven Studienteilnehmenden mit Zirrhose und vorbehandelten Studienteilnehmenden aufgrund der geringen Prävalenz von A30K (3,0 %, 4/132) und Y93H (3,8 %, 5/132) 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

Chronische HCV-Infektion

Tabelle 7 fasst die mit Maviret durchgeführten klinischen Studien bei erwachsenen und jugendlichen Studienteilnehmenden mit HCV-Infektion vom Genotyp 1, 2, 3, 4, 5 oder 6 zusammen.

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

Genotyp (GT)	Klinische Studie	Zusammenfassung des Studiendesigns
TN- und PRS-TE-Studienteilnehmende 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-Studienteilnehmende 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 - 6	EXPEDITION-8	Maviret über 8 Wochen (n = 343) (nur TN)
Studienteilnehmende 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 Studienteilnehmende mit oder ohne Zirrhose		
GT1, 4	MAGELLAN-1[e]	Maviret über 12 Wochen (n = 66) oder 16 Wochen (n = 47)
GT1	B16-439	Maviret über 12 Wochen (n = 78) oder 16 Wochen (n = 78) oder Maviret + RBV über 12 Wochen (n = 21)[g]
HCV/HIV-1-koinfizierte Studienteilnehmende 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 Studienteilnehmende (12 bis < 18 Jahre)		
GT1 - 6	DORA (Teil 1) [a]	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. ENDURANCE-1 umfasste 33 Studienteilnehmende mit HIV-1-Koinfektion. DORA umfasste 2 Studienteilnehmende mit HIV-1-Koinfektion.
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.
g. Maviret wird für eine Re-Therapie von Patienten, die mit NS3/4A- und/oder mit NS5A-Inhibitoren vorbehandelt sind, nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

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 Studienteilnehmenden mit oder ohne Zirrhose

Von den 2 409 behandelten erwachsenen Studienteilnehmenden 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 m^2; 7,7 % hatten eine HIV-1-Koinfektion und die mediane HCV-RNA-Konzentration zu Baseline betrug 6,2 $\log_{10}$ IE/ml.

Tabelle 8: SVR12 bei therapienaiven und mit Peginterferon, Ribavirin und/oder Sofosbuvir vorbehandelten[a] erwachsenen Studienteilnehmenden mit chronischer HCV-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 Studienteilnehmenden 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 Studienteilnehmende ohne SVR12					
VF während der Behandlung	0,2 % (1/474)	0 % (0/206)	0 % (0/62)	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 Studienteilnehmenden mit Zirrhose					
8 Wochen	97,8 % (226/231)	100 % (26/26)	100 % (13/13)	100 % (1/1)	100 % (9/9)
12 Wochen	96,8 % (30/31)	90,0 % (9/10)	100 % (8/8)	---	100 % (1/1)
Ergebnis für Studienteilnehmende 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]	1,9 % (5/262)	2,8 % (1/36)	0 % (0/21)	0 % (0/1)	0 % (0/10)

VF = Virologisches Versagen (*virologic failure*)
a. Prozentualer Anteil an Studienteilnehmenden, 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 Studienteilnehmenden mit GT5 und 3 Studienteilnehmende mit GT6 waren mit Peginterferon, Ribavirin und/oder Sofosbuvir vorbehandelt.
b. Schließt insgesamt 154 Studienteilnehmende mit HIV-1-Koinfektion in ENDURANCE-1 und EXPEDITION-2 ein, die über die empfohlene Therapiedauer behandelt wurden.

c. Relapse wird bei Studienteilnehmenden mit abgeschlossener Behandlung definiert als HCV-RNA ≥ LLOQ nach dem Ansprechen auf die Behandlung zu Therapieende (*End-of-Treatment-Response*).
d. Einschließlich der Studienteilnehmenden, 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*).

Von den Genotyp-1-, -2-, -4-, -5- oder -6-infizierten Studienteilnehmenden 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 Studienteilnehmenden mit einer Genotyp-5- oder -6-Infektion
ENDURANCE-5,6 war eine offene Studie mit 84 erwachsenen HCV-GT5- (N = 23) oder -6-infizierten (N = 61) TN- oder TE-PRS-Studienteilnehmenden. 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 Studienteilnehmenden hatten ein medianes Alter von 59 Jahren (Bereich 24 bis 79); 27 % waren mit dem HCV-Genotyp 5 und 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 Studienteilnehmenden eine SVR12. Dabei erreichten 95,7 % (22/23) der Studienteilnehmenden mit einer GT5-Infektion und 98,4 % (60/61) der Studienteilnehmenden mit einer GT6-Infektion eine SVR12. Ein TN-Studienteilnehmender mit einer GT5-Infektion ohne Zirrhose hatte einen Relapse und bei einem TN-Studienteilnehmenden mit GT6-Infektion und kompensierter Zirrhose kam es zu einem virologischen Versagen unter der Therapie.

Studienteilnehmende 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 erwachsenen Studienteilnehmenden 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 Studienteilnehmenden hatten ein medianes Alter von 60 Jahren (Bereich: 34 bis 88); 81,8 % waren mit dem HCV-Genotyp 1, 10 % mit dem HCV-Genotyp 2, 4,6 % mit dem HCV-Genotyp 4, 0,4 % mit dem HCV-Genotyp 5 und 3,2 % mit dem HCV-Genotyp 6 infiziert; 60 % waren männlich; 9,6 % waren Schwarze.

Insgesamt erreichten 98,2 % (275/280) der Studienteilnehmenden eine SVR12. Es kam zu keinem virologischen Versagen.

Studienteilnehmende mit Genotyp-3-Infektion

Die Wirksamkeit von Maviret bei therapienaiven oder mit einer Kombination von Peginterferon, Ribavirin und/oder Sofosbuvir vorbehandelten Studienteilnehmenden mit chronischer HCV-Infektion vom Genotyp 3 wurde in den klinischen Studien ENDURANCE-3 (therapienaive Erwachsene ohne Zirrhose), EXPEDITION-8 (therapienaive Erwachsene mit Zirrhose) und SURVEYOR-2 Teil 3 (Erwachsene mit und ohne Zirrhose und/oder vorbehandelte Studienteilnehmende) nachgewiesen.

ENDURANCE-3 war eine teilrandomisierte, offene, aktiv-kontrollierte Studie mit therapienaiven und Genotyp-3-infizierten Studienteilnehmenden. Die Studienteilnehmenden 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. EXPEDITION-8 war eine einarmige, offene Studie, in der therapienaive Studienteilnehmende mit kompensierter Zirrhose und einer Genotyp-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-Infektion mit Maviret über 8 Wochen behandelt wurden. SURVEYOR-2 Teil 3 war eine offene Studie, in der die Wirksamkeit von Maviret bei vorbehandelten Studienteilnehmenden mit einer Genotyp-3-Infektion ohne Zirrhose und mit kompensierter Zirrhose über 16 Wochen untersucht wurde. Von den vorbehandelten Studienteilnehmenden hatten 46 % (42/91) unter einem vorangegangenen Regime mit Sofosbuvir versagt.

Tabelle 9: SVR12 bei therapienaiven, chronisch mit HCV-Genotyp 3 infizierten Studienteilnehmenden 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 Studienteilnehmende 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)

a. Relapse wird definiert als HCV-RNA ≥ LLOQ nach Ansprechen auf die Behandlung zu Therapieende bei Studienteilnehmenden mit abgeschlossener Behandlung.
b. Einschließlich der Studienteilnehmenden, 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*).

In einer gepoolten Analyse mit therapienaiven erwachsenen Studienteilnehmenden ohne Zirrhose (die Daten der Phase II und III einschloss) wurde die SVR12 hinsichtlich des Vorliegens von A30K zu Therapiebeginn beurteilt. Bei Studienteilnehmenden 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)].

Tabelle 10: SVR12 bei chronisch mit HCV-Genotyp 3 infizierten Studienteilnehmenden mit oder ohne Zirrhose (SURVEYOR-2 Teil 3 und EXPEDITION-8)

	Therapienaiv mit Zirrhose	Therapienaiv mit Zirrhose	Vorbehandelt mit oder ohne Zirrhose
	Maviret 8 Wochen (n = 63)	Maviret 12 Wochen (n = 40)	Maviret 16 Wochen (n = 69)
SVR	95,2 % (60/63)	97,5 % (39/40)	95,7 % (66/69)
Ergebnis für Studienteilnehmende ohne SVR12			
VF während der Behandlung	0 % (0/63)	0 % (0/40)	1,4 % (1/69)
Relapse[a]	1,6 % (1/62)	0 % (0/39)	2,9 % (2/68)
Andere[b]	3,2 % (2/63)	2,5 % (1/40)	0 % (0/69)
SVR nach Zirrhosestatus			
Ohne Zirrhose	n. v.	n. v.	95,5 % (21/22)
Zirrhose	95,2 % (60/63)	97,5 % (39/40)	95,7 % (45/47)

a. Relapse wird definiert als HCV-RNA ≥ LLOQ nach Ansprechen auf die Behandlung zu Therapieende bei Studienteilnehmenden mit abgeschlossener Behandlung.
b. Einschließlich der Studienteilnehmenden, 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*).

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

Studienteilnehmende 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 mit HCV vom Genotyp 1 – 6 infizierten erwachsenen Studienteilnehmenden ohne Zirrhose (VOYAGE-1) oder mit kompensierter Zirrhose (VOYAGE-2), die entweder therapienaiv (TN) oder mit einer Kombination aus Interferon, Peginterferon, Ribavirin und/oder Sofosbuvir (TE-PRS) vorbehandelt waren, durchgeführt. Alle Studienteilnehmende ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose wurden über 8 oder 12 Wochen mit Maviret behandelt, außer GT3-TE-PRS-Studienteilnehmende, 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 Studienteilnehmenden mit GT3b ohne Zirrhose wurde eine numerisch niedrigere SVR12-Rate von 58,3 % (7/12) [62,5 % (5/8) für TN-Studienteilnehmende und 50 % (2/4) für TE-PRS-Studienteilnehmende] im Vergleich zu Studienteilnehmenden mit GT3a ohne Zirrhose (92,9 % (13/14)) beobachtet. Drei TN-Studienteilnehmende mit GT3b hatten einen Relapse und bei zwei TE-PRS-Studienteilnehmenden mit GT3b kam es zu einem virologischen Versagen unter der Therapie. Bei den Studienteilnehmenden mit kompensierter Zirrhose lag die SVR12-Rate insgesamt bei GT3b-infizierten Studienteilnehmenden bei 87,5 % (7/8) [85,7 % (6/7) für TN-Studienteilnehmende und 100 % (1/1) für TE-PRS-Studienteilnehmende] und 100 % (6/6) für Studienteilnehmende, die mit GT3a infiziert waren. Ein TN-Studienteilnehmender, der mit GT3b infiziert war, hatte einen Relapse.

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

Von den therapienaiven oder vorbehandelten (vorbehandelt mit einer Kombination aus Peginterferon, Ribavirin und/oder Sofosbuvir) Studienteilnehmenden, die über die empfohlene Therapiedauer behandelt wurden, erreichten 97,5 % (1 395/1 431) insgesamt eine SVR12, während 0,2 % (3/1 431) während der Behandlung ein virologisches Versagen und 0,9 % (12/1 407) nach Therapieende einen Relapse aufwiesen.

Von den therapienaiven oder vorbehandelten Studienteilnehmenden mit kompensierter Zirrhose, die über die empfohlene Therapiedauer behandelt wurden, erreichten 97,1 % (431/444) eine SVR12 (davon erreichten 97,7 % [335/343] der therapienaiven Studienteilnehmenden eine SVR12), während 0,2 % (1/444) während der Behandlung ein virologisches Versagen und 0,9 % (4/434) nach Therapieende einen Relapse aufwiesen.

Von den therapienaiven Studienteilnehmenden 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 Studienteilnehmenden 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 Studienteilnehmenden 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 Studienteilnehmenden (0,6 %, 1/168) kam es während der Behandlung zu einem virologischen Versagen und kein Studienteilnehmender (0 %, 0/166) zeigte einen Relapse.

Klinische Studie mit Leber- oder Nierentransplantatempfängern

MAGELLAN-2 war eine einarmige, offene Studie, in der 100 erwachsene Studienteilnehmende nach einer Leber- oder Nierentransplantation mit einer HCV-Infektion vom Genotyp 1 – 6 ohne Zirrhose über 12 Wochen mit Maviret behandelt wurden. Mit Ausnahme von Genotyp-3-infizierten Studienteilnehmenden, die alle therapienaiv waren, schloss die Studie therapienaive oder mit einer Kombination aus Peginterferon, Ribavirin und/oder Sofosbuvir vorbehandelte Studienteilnehmende ein.

Die 100 behandelten Studienteilnehmenden hatten ein medianes Alter von 60 Jahren (Bereich: 39 bis 78); 57 % waren mit dem HCV-Genotyp 1, 13 % mit dem HCV-Genotyp 2, 24 % mit dem HCV-Genotyp 3, 4 % mit dem HCV-Genotyp 4 und 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 Studienteilnehmenden 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 Studienteilnehmenden nach einer Transplantation eine SVR12. Es kam während der Behandlung zu einem Relapse und keinem virologischen Versagen.

Klinische Studie mit Studienteilnehmenden mit eingeschränkter Nierenfunktion

EXPEDITION-5 war eine offene Studie mit 101 HCV-GT1–6-infizierten erwachsenen Studienteilnehmenden ohne Zirrhose oder mit kompensierter Zirrhose und chronischer Nierenerkrankung (CKD) Stadium 3b, 4 oder 5. Die Studienteilnehmenden 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 Studienteilnehmenden betrug das mediane 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 und 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 Studienteilnehmende erhielten eine 8-wöchige Behandlung, 13 Studienteilnehmende erhielten eine 12-wöchige Behandlung und 4 Studienteilnehmende erhielten eine 16-wöchige Behandlung.

Insgesamt erreichten 97 % (98/101) der Studienteilnehmenden eine SVR12. Es kam zu keinem virologischen Versagen.

Dauer eines anhaltenden virologischen Ansprechens (*Sustained Virologic Response*, SVR)

In einer Langzeit-Follow-up-Studie (M13-576) konnten 99,5 % (374/376) der erwachsenen Studienteilnehmenden, die in vorherigen klinischen Studien mit Maviret eine SVR12 erreicht hatten, die SVR bis zu ihrer letzten Nachbeobachtungsvisite beibehalten (mediane Nachbeobachtungsdauer: 35,5 Monate): 100 %, 99,6 % und 95,8 % der Studienteilnehmenden, die eine 8-, 12- bzw. 16-wöchige Maviret-Therapie erhalten hatten. Von den 2 Probanden, die die SVR nicht beibehalten konnten, erlitt einer 390 Tage nach der Maviret-Therapie einen späten Rückfall, und bei dem anderen Probanden kam es zu einer Re-Infektion mit einem anderen HCV-Genotyp.

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

Akute HCV-Infektion

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Maviret bei Studienteilnehmenden mit dokumentierter akuter HCV-Infektion wurde in M20-350 untersucht, einer einarmigen, offenen Studie mit 286 Erwachsenen, die therapienaiv für die aktuelle Infektion waren und Maviret über 8 Wochen erhielten (siehe Tabelle 11).

Das mediane Alter betrug 43 Jahre (Bereich: 20 bis 78); 82 % wiesen keine Vorgeschichte einer früheren HCV-Infektion auf; 64 % hatten HCV-Genotyp 1, 4 % HCV-Genotyp 2, 13 % HCV-Genotyp 3 und 19 % HCV-Genotyp 4; 6 % waren ≥ 65 Jahre alt; 89 % waren männlich; 11 % waren Schwarz; 2 % hatten eine Zirrhose; 50 % hatten eine HIV-Koinfektion; 9 % hatten einen Body-Mass-Index von mindestens 30 kg/m²; und der mediane HCV-RNA-Ausgangswert betrug 5,4 $\log_{10}$ IU/mL. Die gesamte SVR12-Rate betrug 96,2 % (275/286); bei keinem Probanden trat ein virologisches Versagen auf.

Die SVR12-Rate betrug 97,2 % (138/142) bei Probanden mit HCV/HIV-1-Koinfektion und 95,1 % (137/144) bei Probanden mit HCV-Monoinfektion.

Tabelle 11: Klinische Studie mit Maviret bei Studienteilnehmenden mit akuter HCV-Infektion vom Genotyp 1, 2, 3 oder 4

Genotyp (GT)	Klinische Studie	Zusammenfassung des Studiendesigns
GT 1-4	M20-350[a]	Maviret über 8 Wochen (n = 286)

a. M20-350 umfasste 142 Studienteilnehmenden mit einer HIV-1-Koinfektion.

Die HCV-RNA-Werte im Serum wurden während der klinischen Studie entweder mit dem Roche COBAS AmpliPrep/COBAS Taq-Man HCV-Test (Version 2.0) oder dem Roche Cobas 6800 Test gemessen; beide haben eine untere Quantifizierungsgrenze (LLOQ) von 15 IU/mL. SVR12, definiert als HCV-RNA unterhalb der LLOQ 12 Wochen nach Beendigung der Behandlung, war der primäre Endpunkt zur Bestimmung der HCV-Heilungsrate.

Ältere Patienten

Die Studie umfasste 16 Studienteilnehmende im Alter von 65 Jahren und älter (5,6 % der Gesamtzahl der Studienteilnehmenden). Die beobachtete Ansprechrate bei Probanden im Alter von ≥ 65 Jahren war ähnlich wie bei Probanden unter 65 Jahren.

Kinder und Jugendliche

Chronische HCV-Infektion

DORA (Teil 1) war eine offene Studie, in der die Sicherheit und Wirksamkeit bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit chronischer HCV-Infektion 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 Studienteilnehmende 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 und 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 Studienteilnehmender hatte eine Zirrhose; das mittlere Gewicht war 59 kg (Bereich: 32 bis 109 kg).

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

Klinische Studiendaten aus DORA Teil 2, in dem die Sicherheit und Wirksamkeit einer gewichtsabhängigen Dosierung von Maviret-Granulat über 8, 12 oder 16 Wochen bei 80 Kindern im Alter von 3 Jahren bis unter 12 Jahren untersucht wurde, sind der Fachinformation zu Maviret-Granulat zu entnehmen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften der Bestandteile von Maviret sind in Tabelle 12 aufgeführt.

Tabelle 12: Pharmakokinetische Eigenschaften der Bestandteile von Maviret bei gesunden erwachsenen Studienteilnehmenden

	Glecaprevir	Pibrentasvir
Resorption		
T_{max} (h)[a]	5,0	5,0
Einfluss einer Mahlzeit (im Vergleich zur Nüchternga-be)[b]	↑ 83 - 163 %	↑ 40 - 53 %
Verteilung		
% gebunden an humane Plasmaproteine	97,5	> 99,9
Blut-Plasma-Verhältnis	0,57	0,62
Biotransformation		
Biotransformation	sekundär	keiner
Elimination		
Hauptteliminationsweg	Biliäre Exkretion	Biliäre Exkretion
$t_{1/2}$ (h) im *Steady State*	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 auszuschlie-ßen BCRP

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

Bei Studienteilnehmenden mit chronischer Hepatitis-C-Infektion ohne Zirrhose betrugen die geometrischen AUC_{24}-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 populationspharmakokinetischer Modelle weist wegen der Nicht-Linearität der Dosis und der Wechselwirkungen zwischen Glecaprevir und Pibrentasvir eine inhärente Unsicherheit auf. Basierend auf populationspharmakokinetischen Modellen für Maviret bei Studienteilnehmenden mit chronischer Hepatitis-C-Infektion waren die AUC_{24}-Werte im *Steady State* für Glecaprevir und Pibrentasvir bei Studienteilnehmenden ohne Zirrhose (n = 1 804) 4 800 bzw. 1 430 ng · h/ml, bei Studienteilnehmenden mit Zirrhose (n = 280) 10 500 bzw. 1 530 ng · h/ml. Im Vergleich zu gesunden Studienteilnehmenden (n = 230) waren die Abschätzungen für die Population bei HCV-infizierten Studienteilnehmenden ohne Zirrhose für die $AUC_{24,SS}$ für Glecaprevir ähnlich (10 % Unterschied) und für Pibrentasvir 34 % niedriger.

Linearität/Nicht-Linearität

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.

Pharmakokinetik besonderer 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 ≥ 45 kg notwendig.

Ältere Patienten
Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung von Maviret erforderlich. Die populationspharmakokinetische Analyse von chronisch HCV-infizierten Studienteilnehmenden 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 Kindern, die 12 Jahre und älter sind oder ein Körpergewicht von mindestens 45 kg haben, ist keine Dosisanpassung von Maviret erforderlich. Die Exposition von Glecaprevir und Pibrentasvir bei Jugendlichen im Alter von 12 bis < 18 Jahren mit chronischer HCV-Infektion war vergleichbar mit derjenigen bei Erwachsenen der Phase-II-/III-Studien.

Maviret ist als Granulat für Kinder im Alter von 3 Jahren bis unter 12 Jahren und mit einem Körpergewicht von 12 kg bis unter 45 kg erhältlich und wird abhängig vom Körpergewicht dosiert. Kinder, die 45 kg oder mehr wiegen, sollten die Tabletten einnehmen. Da die Formulierungen ein unterschiedliches pharmakokinetisches Profil aufweisen, sind die Tabletten und das überzogene Granulat nicht austauschbar.

Bei pädiatrischen Patienten mit akuter HCV-Infektion und pädiatrischen Patienten mit chronischer HCV-Infektion werden keine klinisch relevanten Unterschiede in der Maviret-Exposition erwartet.Bei Kindern im Alter von < 3 Jahren oder mit einem Körpergewicht von unter 12 kg wurde die Pharmakokinetik von Glecaprevir und Pibrentasvir noch nicht untersucht.

Nierenfunktionsstörung
Die AUC von Glecaprevir und Pibrentasvir war bei nicht HCV-infizierten Studienteilnehmenden mit leichter, mittelschwerer, schwerer oder terminaler Nierenfunktionsstörung ohne Dialyse im Vergleich zu Studienteilnehmenden mit normaler Nierenfunktion um ≤ 56 % erhöht. Die AUC von Glecaprevir und Pibrentasvir war mit und ohne Dialyse bei dialyseabhängigen, nicht HCV-infizierten Studienteilnehmenden vergleichbar (≤ 18 % Unterschied). Bei der populationspharmakokinetischen Analyse von chronisch HCV-infizierten Studienteilnehmenden wurde bei Studienteilnehmenden mit terminaler Niereninsuffizienz (mit oder ohne Dialyse) im Vergleich zu Studienteilnehmenden 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 chronisch HCV-infizierten Studienteilnehmenden mit Nierenfunktionsstörung (mit oder ohne Dialyse) klinisch nicht signifikant.

Leberfunktionsstörung
Bei klinischer Dosierung war die AUC von Glecaprevir bei Studienteilnehmenden mit Child-Pugh A im Vergleich zu nicht HCV-infi-

zierten Studienteilnehmenden mit normaler Leberfunktion um 33 % erhöht, bei Child-Pugh-B-Studienteilnehmenden um 100 % erhöht und bei Child-Pugh-C-Studienteilnehmenden um das 11-Fache erhöht. Die AUC von Pibrentasvir war bei Child-Pugh-A-Patienten vergleichbar, bei Child-Pugh-B-Studienteilnehmenden um 26 % erhöht und bei Child-Pugh-C-Studienteilnehmenden um 114 % erhöht. Größere Anstiege können erwartet werden, wenn die ungebundene Konzentration berücksichtigt wird.

Die populationspharmakokinetische Analyse zeigte, dass bei Einnahme von Maviret bei chronisch HCV-infizierten Studienteilnehmenden mit kompensierter Zirrhose im Vergleich zu chronisch HCV-infizierten Studienteilnehmenden 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 Studienteilnehmenden 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 tierexperimentellen 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

5 Jahre

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 Kartons à 21 Tabletten) 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
Datum der letzten Verlängerung: 22. März 2022

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2026

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

LAB-14495