

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

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

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

MAVIRET 100 mg/40 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

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

#### Yardımcı madde(ler):

Her bir film kaplı tablette;

Laktoz monohidrat (sığır sütünden elde edilir) 7,87 mg (7,48 mg laktoza eşdeğer)

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

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

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

MAVIRET yetişkinlerde ve 12 yaşından 18 yaşına kadar olan adölesanlarda, Kronik Hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonunun tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 4.2, 4.4 ve 5.1).

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

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

#### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

*Yetişkinler ve 12 yaşından 18 yaşına kadar olan adölesanlar*

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

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

**Tablo 1: Tedavi görmemiş hastalar için önerilen süre**

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

**Tablo 2: Tedavi deneyimi olan hastalar için önerilen süre**

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

### Unutulan doz

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

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

### Uygulama şekli:

Film kaplı tabletler, oral kullanım içindir.

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

### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

#### Böbrek yetmezliği:

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

#### Karaciğer yetmezliği:

Hafif (Child-Pugh A) derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda MAVIRET dozunun ayarlanması gerekli değildir. MAVIRET, orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh B veya C) olan ya da karaciğer dekompanasyon öyküsü bulunan hastalarda kontrendikedir. (bkz. Bölüm 4.3, 4.4 ve 5.2).

#### Karaciğer veya böbrek nakli hastaları:

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

### **HIV-1 ko-enfeksiyonu olan hastalar**

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

### **Pediyatrik popülasyon:**

12 yaşından 18 yaşına kadar olan adölesanlarda herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.1 ve 5.2). MAVIRET'in 12 yaşından küçük çocuklarda güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Herhangi bir veri mevcut değildir.

### **Geriyatrik popülasyon:**

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

## **4.3 Kontrendikasyonlar**

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

durumlarında kontrendikedir.

## **4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

### HCV/HBV (hepatit B virüsü) koenfeksiyonu

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

### Karaciğer yetmezliği

MAVIRET, orta veya şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh B veya C) olan ya da karaciğer dekompansementasyon öyküsü bulunan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.2, 4.3 ve 5.2).

### *İlerlemiş karaciğer hastalığı belirtisi bulunan hastalarda karaciğer dekompansementasyonu/yetmezliği riski*

MAVIRET de dahil olmak üzere HCV NS3/4A proteaz inhibitörü içeren rejimlerle tedavi edilmiş hastalarda, pazarlama sonrası ölümlerle sonuçlanan vakaları da içeren karaciğer dekompansementasyonu/yetmezliği vakaları bildirilmiştir. Bu olaylar belirsiz ölçekte bir popülasyon tarafından gönüllü olarak bildirildiğinden bunların sıklığını güvenilir şekilde tahmin etmek veya ilaç maruziyetiyle rastgele bir ilişki kurmak her zaman mümkün değildir.

Şiddetli sonuçlar yaşayan hastaların çoğunluğunda, MAVIRET ile tedaviye başlamadan önce orta veya şiddetli karaciğer yetmezliğiyle (Child-Pugh B veya C) ilerlemiş karaciğer hastalığı belirtisi bulunmuştur. Bunlar arasında, referans çizgide, ancak önceden bir dekompansementasyon

olayıyla birlikte (yani assit, varis kanaması, ensefalopati öyküsü) hafif karaciğer yetmezliğiyle kompanse sirozu bulunduğu (Child-Pugh A) bildirilen bazı hastalar da bulunmaktadır. Sirozu bulunmayan veya kompanse sirozu olan (Child-Pugh A) hastalarda nadiren karaciğer dekompanseasyonu/yetmezliği bildirilmiştir; bu hastaların çoğunda portal hipertansiyon kanıtı bulunmaktadır. Birlikte uygulanması önerilmeyen bir ilaçla birlikte kullanan veya karaciğerle ilgili ciddi tıbbi ya da cerrahi ek hastalıklar gibi karışıklığa neden olan faktörleri bulunan hastalarda da vakalar meydana gelmiştir. Vakalar tipik olarak tedavinin ilk 4 haftası içinde (27 gün medyan) meydana gelmiştir.

Kompense sirozu (Child Pugh A) veya portal hipertansiyon gibi ilerlemiş karaciğer hastalığı belirtisi bulunan hastalarda, klinik olarak endike olduğu üzere hepatik laboratuvar testleri uygulanmalıdır ve sarılık, assit, hepatik ensefalopati ve varis kanaması varlığı gibi karaciğer dekompanseasyonu belirtileri ve semptomları gözlemlenmelidir. Karaciğer dekompanseasyonu/yetmezliği belirtisi geliştiren hastalarda MAVIRET kesilmelidir.

MAVIRET orta ila şiddetli karaciğer yetmezliği (Child-Pugh B veya C) olan veya karaciğer dekompanseasyonu öyküsü olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3, 4.8 ve 5.2).

Daha önce NS5A- ve/veya NS3/4A-inhibitörünü içeren bir rejimin başarısız olduğu hastalar  
Genotip 1 ile enfekte olup (ve çok sınırlı sayıda genotip 4 ile enfekte) daha önceki tedavi rejimlerinin başarısız olduğu ve MAVIRET'e dirençli olabilecek hastalar MAGELLAN-1 ve B16-439 çalışmalarında değerlendirilmiştir (bkz. Bölüm 5.1). Beklenildiği gibi, başarısızlık riski her iki sınıfa maruz kalanlarda en yüksekti. Başarısızlık riskini başlangıçtaki dirence göre öngören bir direnç algoritması belirlenmemiştir. Biriken çift sınıf direnci, MAGELLAN-1 çalışmasında MAVIRET ile yeniden tedavisi başarısız olan hastalar için genel bir bulguydu. Genotip 2, 3, 5, 6 ile enfekte hastalarda yeniden tedaviye dair veri mevcut değildir. Daha önce NS3/4A ve/veya NS5A inhibitörlerine maruz kalan hastaların, yeniden tedavisi için MAVIRET önerilmemektedir.

#### İlaç-ilaç etkileşimleri

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

#### Diyabetik hastalarda kullanımı

HCV enfeksiyonunun doğrudan etki eden antivirallerle klirensi, karaciğer fonksiyonunda değişikliklere yol açabilir ve bu durum, beraberinde kullanılan ilaçların güvenli ve etkili kullanımını etkileyebilir. Örneğin; pazarlama sonrası vaka raporlarında ve yayınlanmış epidemiyolojik çalışmalarda diyabetik hastalarda ciddi semptomatik hipoglisemi ile sonuçlanan değiştirilmiş kan şekeri kontrolü bildirilmiştir. Bu vakalarda hipoglisemi yönetimi, diyabet tedavisi için beraberinde kullanılan ilaçların bırakılmasını veya doz modifikasyonu yapılmasını gerektirmiştir.

Güvenli ve etkili kullanım için ilgili laboratuvar parametrelerinin (örn., varfarin alan hastalarda Uluslararası Normalize Edilmiş Oran (INR), diyabetik hastalarda kan şekeri düzeyleri) veya dar terapötik indekse sahip CYP P450 substratları (örn., belirli immünoşüpresanlar) gibi beraberinde kullanılan ilaçların ilaç konsantrasyonlarının sık sık izlenmesi önerilir. Beraberinde kullanılan ilaçlarda doz ayarlaması yapılması gerekebilir.

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

#### 4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

##### MAVIRET'in başka ilaçlar üzerindeki potansiyel etkisi

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

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

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

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

##### K vitamini antagonistleriyle tedavi edilen hastalar

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

##### Başka ilaçların MAVIRET üzerindeki potansiyel etkisi

##### Güçlü P-gp / CYP3A indükleyicileri ile birlikte kullanım

Güçlü P-gp ve CYP3A indükleyicileri olan ilaçlar (örn., rifampisin, karbamazepin, St. John's wort (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, fenitoin ve primidon) glekaprevir veya pibrentasvir plazma konsantrasyonlarını önemli ölçüde azaltabilir ve MAVIRET'in terapötik etkisinin azalmasına veya virolojik cevap kaybına neden olabilir. Bu tıbbi ürünlerin MAVIRET ile birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).

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

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

### Belirlenmiş ve diğer potansiyel tıbbi ürün etkileşimleri

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

**Tablo 3: MAVIRET ve diğer tıbbi ürünler arasındaki etkileşimler**

Tedavi alanına/olası etkileşim mekanizması na göre tıbbi ürünler	Tıbbi ürün seviyeleri üzerindeki etkisi	$C_{maks}$	EAA	$C_{min}$	Klinik Yorumlar
<b>ANJİYOTENSİN-II RESEPTÖR BLOKERLERİ</b>					
Losartan 50 mg tek doz	$\uparrow$ losartan	2,51 (2,00, 3,5)	1,56 (1,28, 1,89)	--	Doz ayarlaması gerekmez.
	$\uparrow$ losartan karboksilik asit	2,18 (1,88-2,53)	$\leftrightarrow$	--	
Valsartan 80 mg tek doz (OATP1B1/3 inhibisyonu)	$\uparrow$ valsartan	1,36 (1,17,1,58)	1,31 (1,16,1,49)	--	Doz ayarlaması gerekmez.
<b>ANTİARİTMİKLER</b>					
Digoksin 0,5 mg tek doz (P-gp inhibisyonu)	$\uparrow$ Digoksin	1,72 (1,45, 2,04)	1,48 (1,40, 1,57)	--	Dikkatli olunması ve digoksinin terapötik konsantrasyonunun takibi önerilir.
<b>ANTİKOAGÜLANLAR</b>					
Dabigatran eteksilat 150 mg tek doz (P-gp inhibisyonu)	$\uparrow$ dagibatran	2,05 (1,72, 2,44)	2,38 (2,11, 2,70)	--	Eş zamanlı uygulama kontrendikedir. (bkz. Bölüm 4.3).
<b>ANTİKONVÜLSANLAR</b>					
Karbamazepin 200 mg günde iki kez (P-gp/CYP3A indüksiyonu)	$\downarrow$ glekaprevir	0,33 (0,27, 0,41)	0,34 (0,28, 0,40)	--	Eşzamanlı uygulama Glekaprevir/Pibrentasvir'in terapötik etkisini azaltabilir ve kontrendikedir (bkz Bölüm 4.3).
	$\downarrow$ pibrentasvir	0,50 (0,42, 0,59)	0,49 (0,43, 0,55)	--	
Fenitoin, fenobarbital, primidon	Araştırılmamıştır Beklenen: $\downarrow$ glekaprevir ve $\downarrow$ pibrentasvir				
<b>ANTİMİKROBAKTERİYELLER</b>					
Rifampisin 600 mg tek doz (OATP1B1/3 İnhibisyonu)	$\uparrow$ glekaprevir	6,52 (5,06, 8,41)	8,55 (7,01, 10,4)	--	Eşzamanlı uygulama kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3)
	$\leftrightarrow$ pibrentasvir	$\leftrightarrow$	$\leftrightarrow$	--	
Rifampisin 600 mg günde bir kez <sup>a</sup> (P-gp/BCRP/ CYP3A indüksiyonu)	$\downarrow$ glekaprevir	0,14 (0,11, 0,19)	0,12 (0,09, 0,15)	--	
	$\downarrow$ pibrentasvir	0,17 (0,14, 0,20)	0,13 (0,11, 0,15)	--	

**ETİNİLÖSTRADIOL İÇEREN ÜRÜNLER**

Etinilöstradiol (EE)/ Norgestimat 35mcg/250mcg günde bir kez	↑ EE	1,31 (1,24, 1,38)	1,28 (1,23, 1,32)	1,38 (1,25, 1,52)	Glekaprevir/Pibrentasvir'in etinilöstradiol içeren ürünlerle birlikte uygulanması ALT yükselme riski nedeniyle kontrendikedir (bkz Bölüm 4.3). Kontraseptif progestajen olarak levonorgestrel, noretindron veya norgestimat için doz ayarlaması gerekmez.
	↑ norelgestromin	↔	1,44 (1,34, 1,54)	1,45 (1,33, 1,58)	
	↑ norgestrel	1,54 (1,34, 1,76)	1,63 (1,50,1,76)	1,75 (1,62,1,89)	
EE/Levonorgestrel 20 mcg/100 mcg günde bir kez	↑ EE	1,30 (1,18, 1,44)	1,40 (1,33, 1,48)	1,56 (1,41, 1,72)	
	↑ norgestrel	1,37 (1,23, 1,52)	1,68 (1,57, 1,80)	1,77 (1,58, 1,98)	

**BİTKİSEL ÜRÜNLER**

St. John's wort ( <i>Hypericum perforatum</i> )  (P-gp/CYP3A induksiyonu)	Araştırılmamıştır. Beklenen: ↓ glekaprevir ve ↓ pibrentasvir				Eş zamanlı uygulama Glekaprevir/Pibrentasvir'in tedavi edici etkisini azaltabilir ve kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
---	---	--	--	--	--

**HIV-ANTİVİRAL AJANLAR**

Atazanavir + ritonavir 300/100 mg günde bir kez <sup>b</sup>	↑ glekaprevir	≥ 4,06 (3,15, 5,23)	≥ 6,53 (5,24, 8,14)	≥ 14,3 (9,85, 20,7)	Atazanavir ile eş zamanlı uygulama ALT yükselme riski nedeniyle kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
	↑ pibrentasvir	≥ 1,29 (1,15, 1,45)	≥ 1,64 (1,48, 1,82)	≥ 2,29 (1,95, 2,68)	
Darunavir + ritonavir 800/100 mg günde bir kez	↑ glekaprevir	3,09 (2,26, 4,20)	4,97 (3,62, 6,84)	8,24 (4,40, 15,4)	Darunavir ile eş zamanlı uygulama önerilmez.
	↔ pibrentasvir	↔	↔	1,66 (1,25, 2,21)	
Efavirenz/ emtrisitabin/ tenofovir disoprosil fumarat 600/200/300 mg günde bir kez	↑ tenofovir	↔	1,29 (1,23, 1,35)	1,38 (1,31, 1,46)	Efavirenz ile eş zamanlı uygulama Glekaprevir/Pibrentasvir'in terapötik etkisini azaltabildiğinden önerilmemektedir. Tenofovir disoprosil fumarat ile klinik olarak anlamlı etkileşimler beklenmemektedir.
	Efavirenz/emtrisitabin/tenofovir disoprosil fumaratın glekaprevir ve pibrentasvir üzerindeki etkisi bu çalışmada doğrudan ölçülmedi ancak glekaprevir ve pibrentasvir maruziyetleri geçmiş kontrollerden anlamlı olarak daha düşüktü.				
Elvitegravir/ kobisistat/ emtrisitabin/ tenofovir alafenamid  (P-gp, BCRP ve	↔ tenofovir	↔	↔	↔	Doz ayarlaması gerekmez.
	↑ glekaprevir	2,50 (2,08, 3,00)	3,05 (2,55,3,64)	4,58 (3,15, 6,65)	
	↑ pibrentasvir	↔	1,57	1,89	

OATP'in kobisistat ile inhibisyonu, OATP'in elvitegravir'le inhibisyonu)			(1,39, 1,76)	(1,63, 2,19)	
Lopinavir / ritonavir 400/100 mg günde iki kez	↑ glekaprevir	2,55 (1,84, 3,52)	4,38 (3,02, 6,36)	18,6 (10,4, 33,5)	Eş zamanlı uygulama önerilmez.
	↑ pibrentasvir	1,40 (1,17, 1,67)	2,46 (2,07, 2,92)	5,24 (4,18, 6,58)	
Raltegravir 400 mg günde iki kez (UGT1A1 inhibisyonu)	↑ raltegravir	1,34 (0,89, 1,98)	1,47 (1,15, 1,87)	2,64 (1,42, 4,91)	Doz ayarlaması gerekmez.
<b>HCV-ANTİVİRAL AJANLAR</b>					
Sofosbuvir 400 mg tek doz  (P-gp/BCRP inhibisyonu)	↑ sofosbuvir	1,66 (1,23, 2,22)	2,25 (1,86, 2,72)	--	Doz ayarlaması gerekmez.
	↑GS-331007	↔	↔	1,85 (1,67, 2,04)	
	↔ glekaprevir	↔	↔	↔	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	↔	
<b>HMG-COA REDÜKTAZ İNHİBİTÖRLERİ</b>					
Atorvastatin 10 mg günde bir kez (OATP1B1/3, P-gp, BCRP, CYP3A İnhibisyonu)	↑ atorvastatin	22,0 (16,4, 29,5)	8,28 (6,06, 11,3)	--	Atorvastatin ve simvastatin ile birlikte uygulama kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
Simvastatin 5 mg günde bir kez (OATP1B1/3, P-gp, BCRP, İnhibisyonu)	↑ simvastatin	1,99 (1,60, 2,48)	2,32 (1,93, 2,79)	--	
Lovastatin 10 mg, günde bir kez (OATP1B1/3, P-gp, BCRP, İnhibisyonu)	↑ lovastatin	↔	1,70 (1,40, 2,06)	--	Eş zamanlı uygulama önerilmez. Kullanılırsa, lovastatin dozu 20 mg/günü geçmemeli ve hastalar izlenmelidir.
	↑ lovastatin asit	5,73 (4,65, 7,07)	4,10 (3,45, 4,87)	--	
Pravastatin 10 mg günde bir kez (OATP1B1/3 İnhibisyonu)	↑ pravastatin	2,23 (1,87, 2,65)	2,30 (1,91, 2,76)	--	Dikkatli kullanılması önerilir. Pravastatin dozu günde 20 mg'ı geçmemelidir ve rosuvastatin dozu günde 5 mg'ı geçmemelidir.
Rosuvastatin 5 mg günde bir kez (OATP1B1/3, BCRP İnhibisyonu)	↑ rosuvastatin	5,62 (4,80, 6,59)	2,15 (1,88, 2,46)	--	
Fluvastatin Pitavastatin	Araştırılmamıştır Beklenen: ↑fluvastatin ve ↑ pitavastatin				Fluvastatin ve pitavastatin etkileşimi

					muhtemeldir ve kombinasyon tedavisi sırasında dikkatli olunması önerilir. DEA tedavisi başlangıcında düşük doz statin tedavisi önerilir.
<b>İMMÜNOSÜPRESANLAR</b>					
Siklosporin 100 mg tek doz	↑ glekaprevir <sup>c</sup>	1,30 (0,95, 1,78)	1,37 (1,13, 1,66)	1,34 (1,12, 1,60)	Glekaprevir/Pibrentasvir, günde 100 mg'dan fazla sabit siklosporin dozlarına ihtiyaç duyan hastalarda önerilmez. Kombine kullanım zorunlu ise, yararın riskten fazla olduğu durumda yakın klinik takiple kullanım düşünülebilir
	↑ pibrentasvir	↔	↔	1,26 (1,15, 1,37)	
Siklosporin 400 mg tek doz	↑ glekaprevir	4,51 (3,63, 6,05)	5,08 (4,11, 6,29)	--	MAVIRET'in takrolimus ile kombine kullanımında dikkatli olunmalıdır. Takrolimus maruziyetinde artış beklenir. Bu nedenle, takrolimus'un terapötik ilaç takibi önerilir ve buna göre takrolimus dozu ayarlanır.
	↑ pibrentasvir	↔	1,93 (1,78, 2,09)	--	
Takrolimus 1 mg tek doz (CYP3A4 ve P-gp inhibisyonu)	↑ takrolimus	1,50 (1,24, 1,82)	1,45 (1,24, 1,70)	--	MAVIRET'in takrolimus ile kombine kullanımında dikkatli olunmalıdır. Takrolimus maruziyetinde artış beklenir. Bu nedenle, takrolimus'un terapötik ilaç takibi önerilir ve buna göre takrolimus dozu ayarlanır.
	↔ glekaprevir	↔	↔	↔	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	↔	
<b>PROTON POMPASI İNHİBİTÖRLERİ</b>					
Omeprazol 20 mg günde bir kez (artmış gastrik pH'da)	↓ glekaprevir	0,78 (0,60, 1,00)	0,71 (0,58, 0,86)	--	Doz ayarlaması gerekmez.
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Omeprazol 40 mg günde bir kez (kahvaltıdan 1 saat önce)	↓ glekaprevir	0,36 (0,21, 0,59)	0,49 (0,35, 0,68)	--	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Omeprazol 40 mg günde bir kez (akşam, yemek olmaksızın)	↓ glekaprevir	0,54 (0,44, 0,65)	0,51 (0,45, 0,59)	--	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
<b>VİTAMİN K ANTAGONİSTLERİ</b>					
Vitamin K	Çalışılmamıştır.				Tüm vitamin K

antagonistleri		antagonistleri ile INR'nin yakından izlenmesi önerilir. Bunun nedeni MAVIRET tedavisi sırasında karaciğer fonksiyon değişikliklerinin oluşmasıdır.
----------------	--	--

DEA=doğrudan etkili antiviral

- Nihai rifampisin dozundan 24 saat sonra, rifampisinin glekaprevir ve pibrentasvir üzerindeki etkisi.
- Atazanavir ve ritonavir'in ilk glekaprevir ve pibrentasvir dozu üzerindeki etkisi bildirilmiştir.
- HCV ile enfekte transplant alıcısı olup günde 100 mg medyan siklosporin dozu alanların glekaprevir maruziyeti siklosporin verilmeyenlerinkinden 2,4 kat daha yüksekti.

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

## Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

### Böbrek yetmezliği:

Glekaprevir ve pibrentasvir EAA değeri, böbrek fonksiyonları normal olan hastalarla karşılaştırıldığında diyaliz görmeyen hafif, orta, şiddetli veya son evre böbrek yetmezliği olan ve HCV enfeksiyonu bulunmayan hastalarda  $\leq$ %56 oranında artmıştır. Glekaprevir ve pibrentasvir EAA değeri, HCV enfeksiyonu bulunmayan diyalize bağlı hastalarda diyalizle ve diyaliz olmadan benzerdi ( $\leq$  %18 fark). HCV enfeksiyonu bulunan hastalardaki popülasyon farmakokinetik analizinde, böbrek fonksiyonları normal olan hastalarla karşılaştırıldığında diyaliz gören veya görmeyen, son evre böbrek hastalığı olan hastalarda, %86 daha yüksek glekaprevir ve %54 daha yüksek pibrentasvir EAA değeri gözlenmiştir.

Genel olarak, diyaliz gören veya görmeyen, böbrek yetmezliği olan, HCV enfeksiyonu bulunan hastalarda MAVIRET maruziyetindeki değişiklikler klinik açıdan anlamlı değildi.

### Karaciğer yetmezliği:

Klinik dozda, normal karaciğer fonksiyonuna sahip HCV enfeksiyonu bulunmayan hastalarla karşılaştırıldığında, glekaprevir EAA değeri, Child-Pugh A hastalarında %33 daha yüksek, Child-Pugh B hastalarında %100 daha yüksek ve Child-Pugh C hastalarında 11 kat daha yüksekti. Pibrentasvir EAA değeri, Child-Pugh A hastalarında benzer, Child-Pugh B hastalarında %26 daha yüksek ve Child-Pugh C hastalarında %114 daha yüksekti.

Popülasyon farmakokinetik analizi, kompanse sirozu olan HCV enfeksiyonu bulunan hastalarda MAVIRET uygulamasından sonra glekaprevir maruziyetinin yaklaşık 2 kat olduğunu ve pibrentasvir maruziyetinin siroz olmayan HCV enfeksiyonu bulunan hastalara benzer olduğunu kanıtlamıştır.

### Pediyatrik popülasyon:

Glekaprevir ve pibrentasvirin farmakokinetiği, 12 yaşından küçük çocuklarda belirlenmemiştir.

### **Geriyatrik popülasyon:**

Yaşlı hastalarda MAVIRET için doz ayarlaması gerekli değildir. HCV enfeksiyonu bulunan hastalardaki popülasyon farmakokinetik analizi, analiz edilen yaş aralığında (12 ila 88 yaş) yaşın glekaprevir veya pibrentasvir maruziyeti üzerinde klinik açıdan anlamlı etkisi olmadığını göstermiştir.

## **4.6 Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

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

### **Gebelik dönemi**

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

Önlem olarak, MAVIRET'in gebelik sırasında kullanılmaması önerilmektedir.

### **Laktasyon dönemi**

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

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

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

## **4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

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

## 4.8 İstenmeyen etkiler

### Güvenlilik profilinin özeti

MAVIRET'in kompanse karaciğer hastalığı olan (sirozu olan veya sirozu olmayan) ve 8, 12 veya 16 hafta tedavi edilen hastalardaki güvenlilik değerlendirilmesi yaklaşık 2.300 hastayı değerlendiren ruhsatlandırma ile ilgili Faz 2 ve 3 çalışmalarına dayandırıldı. En sık bildirilen advers reaksiyonlar (insidans  $\geq$ %10) baş ağrısı ve yorgunluktu. MAVIRET ile tedavi edilen hastaların %0,1'inden daha azında ciddi advers reaksiyon (geçici iskemik atak) meydana geldi. MAVIRET ile tedavi edilip advers reaksiyonlar nedeniyle tedaviyi kalıcı olarak bırakan hastaların oranı %0,1 idi. Sirozu olan hastalardaki advers reaksiyonların tipi ve şiddeti genel olarak siroz olmayan hastalarinkine benzerdi.

Advers reaksiyonlar vücut sistem organ sınıfı ve sıklığa göre aşağıda listelenmektedir. Sıklıklar aşağıdaki gibi tanımlanmaktadır: çok yaygın ( $\geq$  1/10), yaygın ( $\geq$  1/100 ila  $<$  1/10), yaygın değil ( $\geq$  1/1.000 ila  $<$  1/100), seyrek ( $\geq$  1/10.000 ila  $<$  1/1.000) veya çok seyrek ( $<$  1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Yaygın olmayan : Anjiyoödem

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Çok yaygın : Baş ağrısı

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın : Diyare, mide bulantısı

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Bilinmiyor : Prurit (kaşıntı)

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Çok yaygın : Yorgunluk

Yaygın : Asteni

### Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

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

MAVIRET'in güvenliliği, kronik böbrek hastalığı olan (diyaliz görenler dahil olmak üzere) ve kompanse karaciğer hastalığına sahip (sirozu olan ya da olmayan) genotip 1, 2, 3, 4, 5 ya da 6 kronik HCV enfeksiyonu bulunan hastalarda EXPEDITION-4 (n=104) ve EXPEDITION-5 (n=101) çalışmalarında değerlendirilmiştir. Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda görülen en yaygın advers reaksiyonlar EXPEDITION-4'te kaşıntı (%17) ve yorgunluk (%12), EXPEDITION-5'te kaşıntı (%14,9) idi.

*Karaciğer veya böbrek nakli hastalarında advers reaksiyonlar*

MAVIRET'in güvenliliği, sirozu olmayan genotip 1, 2, 3, 4 veya 6 kronik HCV enfeksiyonu olan karaciğer ya da böbrek nakli sonrasındaki 100 hastada değerlendirilmiştir (MAGELLAN-2). Nakil olmuş hastalardaki genel güvenlilik profili ile faz 2 ve faz 3 çalışmalarından elde edilen sonuçlar karşılaştırılabilir. MAVIRET'i 12 hafta boyunca

alan hastaların %5'inde ya da daha fazlasında görülen advers reaksiyonlar baş ağrısı (% 17), yorgunluk (% 16), bulantı (% 8) ve kaşıntı (% 7) idi.

#### *HCV/HIV-1 ko-enfekte hastalarda güvenlilik*

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

#### *Uyuşturucu kullanan kişiler (UKK) ve opioid kullanım bozukluğu için ilaçlı tedavi (İT) gören kişilerde advers reaksiyonlar*

HCV GT 1-6 enfeksiyonu olan UKK'de ve İT görenlerde MAVIRET'in güvenliliği, 62 hastanın halen/yakın zamanda UKK (kişinin MAVIRET'e başlamadan önceki 12 ay içinde uyuşturucu enjeksiyonu yaptığını bildirmesi yoluyla tanımlanır), 959 hastanın önceden UKK olarak tanımlandığı (kişinin MAVIRET'e başlamadan en az 12 ay önce uyuşturucu enjeksiyonu yaptığını bildirmesi yoluyla tanımlanır) ve 3.282 hastanın hiçbir uyuşturucu enjeksiyonu bildirmediği (UKK olmayan); 225 hastanın opioid kullanım bozukluğu için eş zamanlı İT kullanımı bildirdiği ve 4.098 hastanın İT kullanımı bildirmediği Faz 2 ve 3 çalışmaların verilerine dayanır.

MAVIRET'in genel güvenliliği, halen/yakın zamanda kendini UKK olarak tanımlayan hastalarda, daha önce UKK olanlarda ve uyuşturucu enjeksiyonu öyküsü bildirmeyen hastalarda benzerdi. MAVIRET'in güvenliliği, opioid kullanım bozukluğu için eş zamanlı İT kullanımı bildiren ve İT kullanımı bildirmeyen hastalar arasında benzerdi.

#### *Pediyatrik popülasyon*

HCV GT1-6 enfeksiyonu bulunan adölesanlarda MAVIRET'in güvenliliği, 8 ila 16 hafta boyunca MAVIRET ile tedavi edilen 12 yaşından 18 yaşına kadar olan 47 hastada gerçekleştirilen açık etiketli bir Faz 2/3 çalışmasından sağlanan verilere dayanmaktadır. Gözlemlenen advers reaksiyonlar, yetişkinlerde MAVIRET ile yapılan klinik çalışmalarda gözlemlenen advers reaksiyonlar ile benzerdir.

#### Serum bilirubin yükselmeleri

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

#### Pazarlama sonrası deneyim

Hepatobiliyer hastalıklar: Karaciğer dekompanasyonu, karaciğer yetmezliği (bkz. Bölüm 4.4)

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

## 4.9 Doz aşımı ve tedavisi

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

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1 Farmakodinamik özellikler

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

ATC kodu: J05AP57

#### Etki mekanizması

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

#### *Glekaprevir*

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

#### *Pibrentasvir*

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

#### Antiviral aktivite

NS3 ya da NS5A'yı laboratuvar suşlarından ayıran tam boy veya kimerik replikonlar karşısında glekaprevir ve pibrentasvir'in  $EC_{50}$  değerleri Tablo 4'te sunulmuştur.

**Tablo 4: Glekaprevir ve pibrentasvirin HCV genotipleri 1-6 replikon hücre dizileri karşısındaki aktivitesi**

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

MD = mevcut değildir

Glekaprevirin *in vitro* etkisi genotiplerde benzer düşük IC<sub>50</sub> değerleriyle bir biyokimyasal analiz ile de incelendi.

NS3 ya da NS5A'yı klinik izolatlardan ayıran kimerik replikonlar karşısında glekaprevir ve pibrentasvirin EC<sub>50</sub> değerleri Tablo 5'te sunulmuştur.

**Tablo 5: Glekaprevir ve pibrentasvirin HCV genotipleri 1-6 klinik izolatlarından elde edilen NS3 ya da NS5A içeren geçici replikonlar karşısındaki aktivitesi**

HCV Alt tipi	Glekaprevir		Pibrentasvir	
	Klinik izolat sayısı	Medyan EC <sub>50</sub> , nM (aralık)	Klinik izolat sayısı	Medyan EC <sub>50</sub> , nM (aralık)
1a	11	0,08 (0,05 – 0,12)	11	0,0009 (0,0006 – 0,0017)
1b	9	0,29 (0,20 – 0,68)	8	0,0027 (0,0014 – 0,0035)
2a	4	1,6 (0,66 – 1,9)	6	0,0009 (0,0005 – 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	0,005 (0,0003 – 0,0013)
4b	MD	MD	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	MD	MD	3	0,0007 (0,0006 – 0,0010)
6e	MD	MD	1	0,0008
6p	MD	MD	1	0,005

MD = mevcut değildir

## Direnç

### *Hücre içi kültür*

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

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

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

kombinasyonları (genotip 3a'daki A30K+Y93H dahil), pibrentasvire karşı duyarlılıkta azalma sergilemiştir. Genotip 3b replikonunda, NS5A'da doğal olarak oluşan K30 ve M31 polimorfizmlerinin mevcut olması, pibrentasvirin genotip 3a replikonundaki aktivitesine kıyasla, pibrentasvire karşı duyarlılığı 24 kat azaltmıştır.

*Klinik çalışmalarda*

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

Ruhsatlandırma ile ilgili Faz 2 ve 3 klinik çalışmalarında 8, 12 ya da 16 hafta boyunca MAVIRET ile tedavi gören yaklaşık 2.300 hastadan yirmi ikisinde virolojik başarısızlık (genotip 1'de 2, genotip 2'de 2, genotip 3 enfeksiyonunda 18) görülmüştür.

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

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

Genotip 3 enfeksiyonu bulunan, 8, 12 ya da 16 hafta boyunca MAVIRET ile tedavi edilen ve virolojik başarısızlık görülen 18 hasta arasında, 11 hastada tedaviye bağlı NS3 substitüsyonları Y56H/N, Q80K/R, A156G ya da Q168L/R gözlemlenmiştir. Başlangıçta ve tedaviden sonra 5 hastada A166S ya da Q168R vardı. 16 hastada tedaviye bağlı NS5A substitüsyonları M28G, A30G/K, L31F, P58T ya da Y93H gözlemlenmiş olup, 13 hastada başlangıçta ve tedaviden sonra A30K (n=9) ya da Y93H (n=5) vardı.

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

MAGELLAN-1 çalışmasında 12 ya da 16 hafta boyunca MAVIRET ile tedavi edilen 113 hastadan 10 tanesinde virolojik başarısızlık görülmüştür. Virolojik başarısızlık görülen genotip 1 ile enfekte olmuş 10 hasta arasından 7 hastada NS3 substitüsyonları V36A/M, R155K/T, A156G/T/V ya da D168A/T gözlemlenmiştir. 10 hastadan 5'inde başlangıçta ve tedavi sonrasında NS3'te V36M, Y56H, R155K/T, ya da D168A/E kombinasyonları vardı. Genotip-1 enfeksiyonuna sahip virolojik başarısız hastaların tümünde başlangıçta bir ya da daha fazla NS5A substitüsyonları L/M28M/T/V, Q30E/G/H/K/L/R, L31M, P32 delesyonu, H58C/D, yada Y93H, başarısızlık anında hastaların 7'sinde ilave tedaviye bağlı NS5A substitüsyonları M28A/G, P29Q/R, Q30K, H58D ya da Y93H gözlemlenmiştir.

Kronik HCV GT1 enfeksiyonu olup (tüm virolojik başarısızlıklarda GT1a enfeksiyonu vardı) NS5A inhibitörü ve SOF ile tedavi görmüş olan 177 hastadan 13'ü, B16-439 çalışmasında 12 hafta (9/13) ya da 16 hafta (4/13) boyunca MAVIRET ile tedavi edilmiştir ve bu hastalarda virolojik başarısızlık görülmüştür. Virolojik başarısızlık görülen 13 hastadan 4'ünde başarısızlık anında tedaviye bağlı NS3 substitüsyonları gözlemlenmiştir: A156V (n = 2) veya R155W + A156G (n = 2); bu 4 hastadan 3'ünde başlangıçta ve başarısızlık anında Q80K de vardır. Virolojik başarısızlık görülen 13 hastadan 12'sinde, başlangıçta imza aminoasit konumlarında (M28V/T, Q30E/H/N/R, L31M/V, H58D, E62D/Q veya Y93H/N) bir veya daha fazla NS5A polimorfizmleri tespit edilmiştir ve tedavi başarısızlığı anında 13 hastadan 10'u ilave NS5A substitüsyonları (M28A/S/T (n = 3), Q30N (n = 1), L31M/V (n = 2), P32del (n = 1), H58D (n = 4), E62D (n = 1)) geliştirmiştir.

### Tedaviye yanıtta başlangıçtaki HCV amino asit polimorfizmlerin etkisi

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

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

*Genotip 3:* Önerilen tedavi rejimini alan hastalarda (n = 313), NS5A'daki (Y93H dahil) veya NS3'deki başlangıç polimorfizmlerinin tedavi sonuçları üzerinde herhangi bir etkisi yoktur. Başlangıçta NS5A'da A30K polimorfizmi olan hastaların %77 (17/22) ve Y93H polimorfizmi olan hastaların tamamı (15/15) KVV12'ye (tedavinin sonlandırılmasından sonra 12. haftada LLOQ'den az HCV RNA olarak tanımlanan kalıcı virolojik yanıt) ulaştı. Başlangıçtaki A30K ve Y93H genel prevalansı sırasıyla %7 ve %4,8 idi. A30K'nın (%3, 4/132) veya Y93H'nin (%3,8, 5/132) prevalansının düşük olması nedeniyle, tedavi naif siroz hastalarında ve tedavi deneyimi olan hastalar arasında NS5A'daki başlangıç polimorfizmlerinin etkisini değerlendirme olanağı sınırlıydı.

### Çapraz-direnç

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

### Klinik etkililik ve güvenilirlik

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

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

Genotip (GT)	Klinik çalışma	Çalışma tasarımının özeti
<b>Sirozu olmayan TN ve PRS-TD hastalar</b>		
GT1	ENDURANCE – 1 <sup>a</sup>	8 hafta (n = 351) veya 12 hafta (n = 352) süresince MAVIRET
	SURVEYOR – 1	8 hafta (n = 34) hafta süresince MAVIRET
GT2	ENDURANCE – 2	12 hafta süresince MAVIRET (n = 202) veya

		Plasebo (n = 100)
	SURVEYOR – 2 <sup>b</sup>	8 hafta (n = 199) veya 12 hafta (n = 25) süresince MAVIRET
GT3	ENDURANCE – 3	8 hafta (n = 157) veya 12 hafta (n = 233) süresince MAVIRET 12 hafta süresince Sofosbuvir + daklatasvir (n = 115)
	SURVEYOR – 2	8 hafta (yalnızca TN, n = 29) veya 12 hafta (n = 76) veya 16 hafta (yalnızca TD, n = 22) süresince MAVIRET
GT4, 5, 6	ENDURANCE – 4	12 hafta (n = 121) süresince MAVIRET
	ENDURANCE – 5,6	8 hafta (n=75) süresince MAVIRET
	SURVEYOR – 1	12 hafta (n = 32) süresince MAVIRET
	SURVEYOR – 2 <sup>c</sup>	8 hafta (n = 58) süresince MAVIRET
GT1-6	VOYAGE – 1 <sup>f</sup>	8 hafta (GT1, 2, 4, 5, ve 6 ve GT3 TN) (n=356) veya 16 hafta (GT3 yalnızca TD) (n=6) süresince MAVIRET
<b>Sirozu olan TN ve PRS-TD hastalar</b>		
GT1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION – 1	12 hafta (n = 146) süresince MAVIRET
GT3	SURVEYOR – 2 <sup>d</sup>	12 (yalnızca TN) hafta (n = 64) veya 16 hafta (yalnızca TD) (n = 51) süresince MAVIRET
GT5, 6	ENDURANCE – 5,6	12 hafta (n=9) süresince MAVIRET
GT1-6	VOYAGE – 2 <sup>f</sup>	12 hafta (GT1, 2, 4, 5, ve 6 ve GT3 TN) (n=157) veya 16 hafta (GT3 yalnızca TD) (n=3) süresince MAVIRET
GT1-6	EXPEDITION – 8	8 hafta (n=343) (yalnızca TN) süresince MAVIRET
<b>Sirozu olan ya da olmayan KBH evre 3b, 4 veya 5 hastalar</b>		
GT1-6	EXPEDITION – 4	12 hafta (n = 104) süresince MAVIRET
GT1-6	EXPEDITION – 5	8 hafta (n = 84) veya 12 hafta (n = 13) veya 16 hafta (n=4) süresince MAVIRET
<b>Sirozu olan ya da olmayan NS5A inhibitörü ve / veya PI deneyimi bulunan hastalar</b>		
GT1, 4	MAGELLAN – 1 <sup>e</sup>	12 hafta (n = 66) veya 16 hafta (n = 47) süresince MAVIRET
GT1	B16-439	12 hafta (n = 78) veya 16 hafta (n = 78) boyunca MAVIRET ya da 12 hafta (n = 21) boyunca MAVIRET + RBV <sup>g</sup>
<b>Sirozu olan ya da olmayan HCV/HIV-1 ko-enfekte hastalar</b>		
GT1-6	EXPEDITION-2	8 hafta (n=137) veya 12 hafta (n=16) süresince MAVIRET
<b>Karaciğer ve böbrek nakli olan hastalar</b>		
GT1-6	MAGELLAN-2	12 hafta (n = 100) süresince MAVIRET
<b>Adölesan hastalar (12 yaşından 18 yaşına kadar)</b>		
GT1-6	GT1-6	GT1-6

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

a. HIV-1 ile ko-enfekte olan 33 hasta dahil edildi

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

- c. 8 hafta (n=29) veya 12 hafta (n=54) MAVIRET alan SURVEYOR-2 Kısım 1 ve 2'deki sirozu olmayan GT3 hastalar; 12 hafta (n=22) veya 16 hafta (n=22) MAVIRET alan SURVEYOR-2 Kısım 3'deki sirozu olmayan GT3 hastalar
- d. 12 hafta (n=24) veya 16 hafta (n=4) MAVIRET alan SURVEYOR-2 Kısım 2'deki sirozu bulunan GT3 hastalar; 12 hafta (n=40) veya 16 hafta (n=47) MAVIRET alan SURVEYOR-2 Kısım 3'deki sirozu bulunan GT3 hastalar
- e. 12 hafta (n=22) MAVIRET alan MAGELLAN-1 Kısım 1'deki GT1,4 hastalar; 12 hafta (n=44) veya 16 HAFTA (n=47) MAVIRET alan MAGELLAN-1 Kısım 2'deki GT1,4 hastalar
- f. VOYAGE-1 ve VOYAGE-2, Asya bölgesel çalışmalarıydı.
- g. NS3/4A ve/veya NS5A inhibitörlerine daha önce maruz kalan hastaların yeniden tedavisi için MAVIRET önerilmemektedir (bkz. bölüm 4.4).

Serum HCV RNA değerleri, klinik çalışmalar sırasında en düşük nicelik sınırı (LLOQ) olan 15 IU/mL ile Roche COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV testi (versiyon 2.0) kullanılarak ölçülmüştür (25 IU/mL LLOQ'ye sahip Roche COBAS TaqMan gerçek zamanlı ters transkriptaz-PCR (PT-PCR) testi v. 2.0 kullanılan SURVEYOR-1 and SURVEYOR-2 hariç). Tedavinin sonlandırılmasından sonra 12. haftada LLOQ'den az HCV RNA olarak tanımlanan kalıcı virolojik yanıt (KVY12), HCV kür oranını belirlemek üzere tüm çalışmalardaki primer sonlanma noktasıydı.

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

Kompanse karaciğer hastalığı (sirozu olan ya da olmayan) bulunan tedavi deneyimi olan 2.409 hastadan, tedavi deneyimi olmayan ya da peginterferon, ribavirin ve/veya sofosbuvir kombinasyonları ile tedavi deneyimi bulunan hastaların medyan yaşı 53'tü (aralık: 19 ila 88); %73,3'ü tedavi görmemiş, %26,7'si sofosbuvir, ribavirin ve/veya peginterferon içeren kombinasyonla tedavi görmüştü; %40,3'ü HCV genotip 1; %19,8'i HCV genotip 2; %27,8'i HCV genotip 3; %8,1'i HCV genotip 4; %3,4'ü HCV genotip 5-6; %13,1'i 65 yaşında ya da üzerindedi; %56,6'sı erkek; %6,2'si siyahtı; %12,3'ü sirozdu; %4,3'ünde ciddi böbrek yetmezliği ya da son evre böbrek hastalığı vardı; %20'sinde vücut kütle endeksi en az 30 kg/m<sup>2</sup>'ydi; %7,7'sinde HIV-1 koenfeksiyonu vardı ve medyan başlangıç HCV RNA seviyesi 6,2 log<sub>10</sub> IU/mL'ydı.

**Tablo 7: Tedavi naif ve önerilen sürede peginterferon, ribavirin ve/veya sofosbuvir ile tedavi deneyimi<sup>a</sup> olan genotip 1, 2, 4, 5 ve 6 enfeksiyonu bulunan hastalardaki KVY12 (ENDURANCE-1<sup>b</sup>, SURVEYOR-1, -2 ve EXPEDITION-1,2<sup>b</sup>, -4 ve -8'den toplanmış veriler)**

	Genotip 1	Genotip 2	Genotip 4	Genotip 5	Genotip 6
<b>Siroz olmayan hastalarda KVY12</b>					
8 hafta	%99,2 (470/474)	%98,1 (202/206)	%95,2 (59/62)	%100 (2/2)	%92,3 (12/13)
<b>KVY12 görülmeyen hastalarda sonuç</b>					
Tedavi sırasında VB	%0,2 (1/474)	%0 (0/206)	%0 (0/62)	%0 (0/2)	%0 (0/13)
Nüks <sup>c</sup>	%0 (0/471)	%1,0 (2/204)	%0 (0/61)	%0 (0/2)	%0 (0/13)
Diğer <sup>d</sup>	%0,6 (3/474)	%1,0 (2/206)	%4,8 (3/62)	%0 (0/2)	%7,7 (1/13)
<b>Siroz olan hastalarda KVY12</b>					
8 hafta	%97,8 (226/231)	%100 (26/26)	%100 (13/13)	%100 (1/1)	%100 (9/9)
12 hafta	96,8% (30/31)	%90 (9/10)	%100 (8/8)	---	%100 (1/1)
<b>KVY12 görülmeyen hastalarda sonuç</b>					

Tedavi sırasında VB	%0 (0/262)	%0 (0/36)	%0 (0/21)	%0 (0/1)	%0 (0/10)
Nüks <sup>c</sup>	%0,4 (1/256)	%0 (0/35)	%0 (0/20)	%0 (0/1)	%0 (0/10)
Diğer <sup>d</sup>	%1,9 (5/262)	%2,8 (1/36)	%0 (0/21)	%0 (0/1)	%0 (0/10)

VB: Virolojik başarısızlık

a. Daha önceden PRS ile tedavi deneyimi olan hastaların yüzdeleri 1., 2., 4., 5. ve 6. genotipler için, sırasıyla, %26, %14, %24, %0 ve %13 idi. GT5 hastalarının hiçbirisi TD-PRS değildi ve 3 GT6 hastası TD-PRS idi.

b. Tavsiye edilen tedaviyi alan ENDURANCE-1 ve EXPEDITION-2 çalışmalarındaki HIV-1 ile ko-enfekte 154 hastayı içerir

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

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

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

#### *Genotip 5 ya da 6 enfeksiyonu olan hastalarla yapılan klinik çalışma*

ENDURANCE-5,6 çalışması, HCV GT5 (N=23) ya da GT6 enfeksiyonu olan (N=61) TN veya TD-PRS olan 84 hastada yapılan açık etiketli bir çalışmadır. Sirozu olmayan hastalar 8 hafta boyunca MAVIRET almış ve kompanse sirozu olan hastalar 12 hafta boyunca MAVIRET almıştır. Tedavi edilen 84 hastanın medyan yaşı 59 (aralık: 24-79) idi; hastaların %27'si HCV genotip 5, %73'ü HCV genotip 6 idi; %54'ü kadın, %30'u beyaz ırk, %68'i Asyalıydı; %90'ı HCV TN idi ve %11'inde kompanse siroz vardı.

Genel KVV12 oranı %97,6 (82/84)'ydı. KVV12 oranı GT5 enfeksiyonu olan hastalar için %95,7 (22/23) ve GT6 enfeksiyonu olan hastalar için %98,4 (60/61) idi. TN GT5 enfeksiyonu olan sirozu olmayan 1 hastada nüks görülmüş ve TN GT6 enfeksiyonu olan kompanse sirozlu 1 hastada tedavi sırasında virolojik başarısızlık ortaya çıkmıştır

#### *8 hafta boyunca MAVIRET kullanan sirozu olan Genotip 1, 2, 4, 5 ya da 6 enfeksiyonu olan hastalar*

Kompanse sirozu olan, daha önce tedavi almamış GT 1, 2, 4, 5 ya da 6 hastalarında 8 hafta boyunca uygulanan MAVIRET'in güvenliliği ve etkililiği tek kollu, açık etiketli bir çalışmada (EXPEDITION-8) değerlendirilmiştir. Tedavi edilen 280 hastada medyan yaş 60'tu (aralık: 34-88); %81,8'inde HCV genotip 1, %10'unda HCV genotip 2, %4,6'sında HCV genotip 4, %0,4'ünde HCV genotip 5, %3,2'sinde HCV genotip 6 vardı; hastaların %60'ı erkek ve %9,6'sı siyahtı.

Genel KVV12 oranı %98,2 (275/280) idi. Virolojik başarısızlık görülmemiştir.

#### *Genotip 3 enfeksiyonu bulunan hastalar*

MAVIRET'in, tedavi naif ya da peginterferon, ribavirin ve/veya sofosbuvir kombinasyonları ile tedavi deneyimi olan, genotip 3 kronik hepatit C enfeksiyonu bulunan hastalardaki etkililiği, ENDURANCE-3 (sirozu olmayan tedavi naif), EXPEDITION-8 (sirozu olan tedavi naif) ve SURVEYOR-2 Kısım 3 (sirozu olan ya da olmayan tedavi naif ve/veya tedavi deneyimi olan hastalar) klinik çalışmalarında kanıtlanmıştır.

ENDURANCE-3, tedavi deneyimi olmayan genotip 3 ile enfekte hastalardaki kısmen randomize, açık etiketli, aktif kontrollü bir çalışmaydı. Hastalar, MAVIRET ile 12 hafta ya da sofosbuvir ve daklatasvir kombinasyonu ile 12 haftaya randomize (2:1) edilmiştir;

ardından çalışmaya MAVIRET ile 8 haftalık üçüncü bir kol (randomize edilmemiş) dahil edilmiştir. EXPEDITION-8, 8 hafta boyunca MAVIRET kullanan genotip 1, 2, 3, 4, 5 ya da 6 enfeksiyonu bulunan ve kompanse sirozu olan tedavi naif hastalarda gerçekleştirilen tek kollu ve açık etiketli bir çalışmadır. SURVEYOR-2 Kısım 3, kompanse sirozu olan ya da sirozu olmayan genotip 3 enfeksiyonu bulunan tedavi deneyimli hastalarda 16 hafta boyunca MAVIRET'in etkililiğinin değerlendirildiği açık etiketli bir çalışmadır. Tedavi deneyimi olan hastalardan %46'sı (42/91) sofosbuvir içeren önceki rejimde başarısız olmuştur.

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

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

VB: Virolojik başarısızlık

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

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

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

**Tablo 9: Sirozu olan ya da olmayan genotip-3 enfeksiyonu bulunan hastalarda KVV12 (SURVEYOR-2 Kısım 3 ve EXPEDITION-8)**

	Sirozu olan tedavi naif hastalar	Sirozu olan tedavi naif hastalar	Sirozu olan veya olmayan, tedavi deneyimi olan hastalar
	MAVIRET 8 hafta (N = 63)	MAVIRET 12 hafta (N = 40)	MAVIRET 16 hafta (N = 69)
<b>KVV</b>	%95,2 (60/63)	%97,5 (39/40)	%95,7 (66/69)
<b>KVV12 görülmeyen hastalarda sonuç</b>			
Tedavi sırasında VB	%0 (0/63)	%0 (0/40)	%1,4 (1/69)
Nüks <sup>a</sup>	%1,6 (1/62)	%0 (0/39)	%2,9 (2/68)
Diğer <sup>b</sup>	%3,2 (2/63)	%2,5 (1/40)	%0 (0/69)
<b>Siroz durumuna göre KVV</b>			
Siroz yok	MD	MD	%95,5 (21/22)
Siroz mevcut	%95,2 (60/63)	%97,5 (39/40)	%95,7 (45/47)

VB: Virolojik başarısızlık

MD: Mevcut değildir

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

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

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

#### *Genotip 3b enfeksiyonu olan hastalar*

GT3b, Çin'de ve Güney ve Güneydoğu Asya'daki birkaç ülkede rölatif olarak az sayıda HCV enfeksiyonu olan hastada bildirilen, ancak bu bölgenin dışında nadiren görülen bir alt tiptir. VOYAGE-1 ve VOYAGE-2 çalışmaları Çin, Singapur ve Güney Kore'de daha önce tedavi uygulanmamış (TN) ya da interferon, peg-interferon, ribavirin ve/veya sofosbuvir (TD-PRS) kombinasyonlarıyla tedavi deneyimi olan sirozu olmayan (VOYAGE-1) veya kompanse sirozu olan (VOYAGE-2) HCV genotip 1-6 hastalarında gerçekleştirilmiştir. 16 hafta boyunca MAVIRET kullanan GT3 TD-PRS hastalar dışında sirozu olmayan ya da kompanse sirozu olan tüm hastalara, sırasıyla 8 veya 12 hafta süreyle MAVIRET uygulanmıştır. Genel KVV12 oranları, VOYAGE-1 ve VOYAGE-2 çalışmalarında sırasıyla %97,2 (352/362) ve %99,4 (159/160) idi.

Sirozu olmayan GT3b hastalarının %58,3'ünde (7/12) [TN hastalar için %62,5 (5/8) ve TD-PRS hastalar için %50 (2/4)], sirozu olmayan GT3a hastalarına [%92,9 (13/14)] kıyasla sayısal olarak daha düşük bir KVV12 oranı gözlenmiştir. Üç GT3b TN hastada nüks görülmüş ve iki GT3b TD-PRS hastada tedavi sırasında virolojik başarısızlık ortaya çıkmıştır. Kompanse sirozu olan hastalardaki genel KVV12 oranı, GT3b enfeksiyonu olan hastalar için %87,5 (7/8) [TN hastalar için %85,7 (6/7) ve TD-PRS hastalar için %100 (1/1)] ve GT3a enfeksiyonu olan hastalar için %100 (6/6) idi. Bir GT3b TN hastada nüks görülmüştür.

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

Tedavi naif (TN) veya önerilen sürede interferon, peginterferon, ribavirin ve/veya sofosbuvir kombinasyonları ile tedavi gören (TD-PRS) hastalardan, %97,5'i (1.395/1.431) genel KVV12'ye ulaşırken, %0,2'sinde (3/1.431) tedaviye bağlı virolojik başarısızlık ve %0,9'unda (12/1.407) tedavi sonrası nüks görülmüştür.

Tedavi naif (TN) veya önerilen sürede interferon, peginterferon, ribavirin ve/veya sofosbuvir kombinasyonları ile tedavi gören (TD-PRS) kompanse sirozu olan hastalardan %97,1'i (431/444) KVV12'ye ulaşırken (tedavi naif hastaların %97,7 (335/343) KVV12'ye ulaşmıştır), %0,2'sinde (1/444) tedavi sırasında virolojik başarısızlık ve %0,9'unda (4/434) tedavi sonrası nüks görülmüştür.

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

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

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

hastada tedavi sırasında virolojik başarısızlık görülmüş (%0,6, 1/168), hiçbir hastada nüks görülmemiştir (%0, 0/166).

#### Uyuşturucu kullanan kişiler (UKK) ve opioid kullanım bozukluğu için ilaçlı tedavi (İT) görenler

HCV GT 1-6 enfeksiyonu olan UKK'de ve İT görenlerde MAVIRET'in etkililiği, 62 hastanın halen/yakın zamanda UKK (kişinin MAVIRET'e başlamadan önceki 12 ay içinde uyuşturucu enjeksiyonu yaptığını bildirmesi yoluyla tanımlanır), 959 hastanın önceden UKK olarak tanımlandığı (kişinin MAVIRET'e başlamadan en az 12 ay önce uyuşturucu enjeksiyonu yaptığını bildirmesi yoluyla tanımlanır) ve 3.282 hastanın hiçbir uyuşturucu enjeksiyonu bildirmediği (UKK olmayan); 225 hastanın opioid kullanım bozukluğu için eş zamanlı İT kullanımı bildirdiği ve 4.098 hastanın İT kullanımı bildirmediği, yetişkin ve adölesanları kapsayan Faz 2 ve 3 çalışmalarının verilerine dayanır.

Genel olarak KVV12 oranı, önceden UKK olan/UKK olmayan hastalarda %97,8 (4.147/4.241) ve halen/yakın zamanda UKK olan hastalarda %88,7 (55/62) olmuştur. İki grup arasındaki farkın temel nedeni, halen/yakın zamandaki UKK grubunda KVV12 ölçüm dönemindeki eksik verilerdir. Ancak, virolojik başarısızlık oranları her iki grupta benzerdi: halen/yakın zamanda UKK olan hastalarda %1,6 (1/62) ve önceden UKK olan/UKK olmayan hastalarda %1,2 (50/4.241).

KVV12 oranları, İT gören hastalarda (%95,6 [215/225]) ve İT görmeyen hastalarda (%97,7 [4.002/4.098]) benzerdi ve her iki grupta virolojik başarısızlık oranları düşüktü (sırasıyla %0,4 [1/225] ve %1,3 [52/4.098]).

#### Karaciğer veya böbrek nakli hastalarında klinik çalışma

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

Tedavi edilen 100 hastada medyan yaş 60 idi (aralık: 39-78). Hastaların %57'si HCV genotip 1, %13'ü HCV genotip 2, %24'ü HCV genotip 3, %4'ü HCV genotip 4, %2'si HCV genotip 6 idi. Hastaların % 75'i erkek; % 8'i siyah idi. % 66'sı daha önce HCV tedavisi almamıştı; hiçbiri siroz değildi ve %80'inde başlangıçtaki fibroz durumunun F0 ya da F1 olduğu belirlenmiştir. Hastaların % 80'i karaciğer nakli sonrasında ve % 20'si böbrek nakli sonrasındadır. Birlikte kullanımına izin verilen immünosüpresanlar, siklosporin ≤ 100 mg/gün, takrolimus, sirolimus, everolimus, azatioprin, mikofenolik asit, prednizon ve prednizolondur.

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

#### Böbrek yetmezliği olan hastalarda yapılan klinik çalışma

EXPEDITION-5, sirozu olmayan ya da kompanse sirozu olan ve evre 3b, 4 veya 5 kronik böbrek hastalığı (KBH) olan HCV GT1-6 ile enfekte 101 hastada yapılan açık etiketli bir çalışmadır. Hastalar, daha önce tedavi almamıştı ya da (peg) interferon, ribavirin ve/veya sofosbuvir kombinasyonlarıyla tedavi deneyimi vardı ve bu hastalara önerilen tedavi sürelerine göre 8, 12 veya 16 hafta boyunca MAVIRET tedavisi uygulanmıştır.

Tedavi edilen 101 hastada medyan yaş 58'di (aralık: 32-87); %53'ünde HCV genotip 1, %27'sinde HCV genotip 2, %15'inde HCV genotip 3, %4'ünde HCV genotip 4 vardı; hastaların %59'u erkek, %73'ünü beyaz ırk idi. Hastaların %80'i daha önce HCV tedavisi almamıştı; %13'ünün sirozu vardı ve %65'inde başlangıçtaki fibroz durumunun F0 ya da F1 olduğu belirlenmiştir; hastaların %7'sinde Evre 3b KBH, %17'sinde Evre 4 KBH ve %76'sında Evre 5 KBH (tümüne diyaliz uygulanmaktadır) vardı; 84 hastaya 8 hafta, 13 hastaya 12 hafta ve 4 hastaya 16 hafta süreyle tedavi uygulanmıştır.

Genel KVV12 oranı %97 (98/101) idi. Virolojik başarısızlık görülmemiştir.

#### Kalıcı virolojik yanıt dayanıklılığı

Uzun vadeli takip çalışmasında (M13-576), MAVIRET'in önceki klinik çalışmalarında KVV12'ye ulaşmış olan yetişkin hastaların %99,5'i (374/376) son takip ziyaretine kadar (ortalama takip süresi: 35,5 ay) KVV oranını sürdürmüştür: Sırasıyla 8, 12 ve 16 haftalık MAVIRET tedavisi gören hastaların %100'ü, %99,6'sı ve %95,8'i. KVV oranını sürdürmeyen 2 hastadan 1'inde MAVIRET tedavisinden 390 gün sonra geç nüks görülürken diğer hasta HCV'nin farklı bir genotipi ile yeniden enfekte olmuştur.

#### Yaşlılar:

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

#### Pediyatrik popülasyon:

DORA (Kısım 1), 8 ya da 16 hafta boyunca 300 mg/120 mg (3 adet 100 mg/40 mg tablet) MAVIRET alan 12 yaşından 18 yaşına kadar olan adolesanlarda etkililik ve güvenliliğin değerlendirildiği açık etiketli bir çalışmadır. DORA (Kısım 1) çalışmasına 47 hasta kaydolmuştur. Medyan yaş 14'tü (aralık: 12-17 yaş); %79'unda HCV genotip 1, %6'sında HCV genotip 2, %9'unda HCV genotip 3, %6'sında HCV genotip 4 vardı; hastaların %55'i kadın, %11'i siyah ırk idi; %77'si daha önce HCV tedavisi almamıştı; %23'ü daha önce interferon tedavisi almıştı; %4'ünde HIV koenfeksiyonu vardı; hastaların hiçbirinde siroz yoktu; ortalama ağırlık 59 kg idi (aralık: 32-109 kg).

Genel KVV12 oranı %100 (47/47) idi. Virolojik başarısızlık görülmemiştir.

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

MAVIRET bileşenlerinin farmakokinetik özellikleri Tablo 10'da verilmiştir.

**Tablo 10: Sağlıklı hastalarda MAVIRET bileşenlerinin farmakokinetik özellikleri**

	Glekaprevir	Pibrentasvir
<b>Emilim</b>		
T <sub>maks</sub> (h) <sup>a</sup>	5,0	5,0
Öğünlerin etkisi (açlık durumuna kıyasla) <sup>b</sup>	↑ %83 – 163	↑ %40 – 53
<b>Dağılım</b>		
İnsan plazma proteinlerine bağlanan %	97,5	> 99,9
Kan / plazma oranı	0,57	0,62
<b>Biyotransformasyon</b>		
Metabolizma	sekonder	yok
<b>Eliminasyon</b>		

Ana eliminasyon yolu	safra atılımı	safra atılımı
t <sub>1/2</sub> (sa) kararlı durumda	6 - 9	23 - 29
İdrarla atılan doz %'si <sup>c</sup>	0,7	0
Feçesle atılan doz %'si <sup>c</sup>	92,1 <sup>d</sup>	96,6
<b>Transport</b>		
Taşıyıcının substratı	P-gp, BCRP ve OATP1B1/3	P-gp ve dışlanmayan BCRP

- a. Sağlıklı hastalarda glekaprevir ve pibrentasvirin tekli dozlarını takiben gözlenen medyan T<sub>maks</sub> değeri.  
b. Orta ila yüksek düzeyde yağ içeren öğünlerle birlikte ortalama sistemik maruziyet.  
c. Kütle dengesi çalışmalarında [<sup>14</sup>C] glekaprevir veya [<sup>14</sup>C] pibrentasvir ile yapılan tek doz uygulamaları.  
d. Oksidatif metabolitler veya onların yan ürünleri radyoaktif dozun %26'sından sorumludur. Plazmada hiçbir glekaprevir metaboliti gözlenmedi.

Sirozu olmayan kronik hepatit C enfeksiyonlu hastalarda, 3 günlük monoterapinin ardından, tek başına gerek günde 300 mg glekaprevir (N=6) gerekse günde 120 mg pibrentasvir (N=8) ile geometrik ortalama EAA<sub>24</sub> değerleri glekaprevir için 13.600 ng-sa/mL ve pibrentasvir için 459 ng-sa/mL idi. Farmakokinetik parametrelerin popülasyonun farmakokinetik modellerini kullanarak tahmini, glekaprevirle pibrentasvir arasındaki doz non-linearitesi ve çapraz etkileşim nedeniyle doğal olarak belirsizdir. MAVIRET'in kronik hepatit C hastalarındaki popülasyonun farmakokinetik modellerine dayanarak, glekaprevir ve pibrentasvirin kararlı durum EAA<sub>24</sub> değerleri, sırasıyla, sirozu olmayan hastalarda 4.800 ve 1.430 ng-sa/mL (N=1.804), ve sirozu olanlarda 10.500 ve 1.530 ng-sa/mL (N=280) idi. Sağlıklı kişilere kıyasla (N=230), HCV ile enfekte sirozu olmayan hastalarda EAA<sub>24,ss</sub> popülasyon tahminleri glekaprevir için benzerdi (%10 fark) ve pibrentasvir için %34 daha düşüktü.

#### Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

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

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

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

#### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

##### Böbrek yetmezliği:

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

gözlemlenmiştir. Bağlanmamış konsantrasyon düşünüldüğünde, daha büyük artışlar beklenebilir.

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

#### Karaciğer yetmezliği:

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

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

#### Pediyatrik popülasyon:

12 yaş ve üzeri hastalarda MAVIRET'in herhangi bir doz ayarlaması gerekli değildir. 12 yaşından 18 yaşına kadar olan adölesanlarda glekaprevir ve pibrentasvir maruziyetleri, Faz 2/3 çalışmalarında yetişkinlerde gözlemlenenler ile benzerdi. 12 yaşından küçük pediyatrik hastalarda glekaprevir ve pibrentasvirin farmakokinetikleri belirlenmemiştir.

#### Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda MAVIRET doz ayarlaması gerekli değildir. HCV enfeksiyonu bulunan hastalardaki popülasyon farmakokinetik analizi, analiz edilen yaş aralığı (12 ile 88 yaş) içerisinde, yaşın glekaprevir veya pibrentasvir maruziyeti üzerinde klinik açıdan anlamlı bir etkisinin olmadığını göstermiştir.

#### İrk/etnisite:

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

#### Cinsiyet/ağırlık:

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

### **5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri**

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

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

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

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1 Yardımcı maddelerin listesi**

#### Tablet çekirdeği:

Kopovidon (Tip K 28)  
Vitamin E (tokoferol) polietilen glikol süksinat  
Susuz kolloidal silika  
Propilen glikol monokaprilat (Tip II)  
Kroskarmeloz sodyum  
Sodyum stearil fumarat

#### Film Kaplama:

Hipromelloz 2910 (E464)  
Laktoz monohidrat (Sığır sütünden elde edilir.)  
Titanyum dioksit  
Makrogol 3350  
Kırmızı demir oksit (E172)

### **6.2 Geçimsizlikler**

Geçerli değildir.

### **6.3 Raf ömrü**

36 ay.

### **6.4 Saklamaya yönelik özel uyarılar**

30°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

PVC/PE/PCTFE alüminyum folyo blister ambalajlar.  
84 film kaplı tablet içeren çoklu ambalaj (Her biri 21 tablet içeren 4 kutu).

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

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

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

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

Tel : 0216 636 06 00  
Faks : 0216 425 09 69

## **8. RUHSAT NUMARASI**

2018/62

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 12.02.2018  
Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**