

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Maviret 100 mg/40 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg glekapreviiria ja 40 mg pibrentasviiria.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 7,48 mg laktoosia (laktoosimonohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Vaaleanpunainen, pitkänomainen, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka koko on 18,8 mm x 10,0 mm ja jonka toisella puolella on kaiverrus ”NXT”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Maviret on tarkoitettu kroonisen hepatiitti C -virusinfektion (HCV) hoitoon aikuisille (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Maviret-hoidon aloittavan ja seurannasta vastaavan lääkärin on oltava perehtynyt hepatiitti C -infektion hoitoon.

Annostus

Maviret-valmisteen suositusannos on 300 mg/120 mg (kolme tablettia à 100 mg/40 mg) suun kautta kerran päivässä ruoan kanssa (ks. kohta 5.2).

Maviret-hoidon suosituskestot tilanteessa, jossa potilaalla on HCV-genotyypin 1, 2, 3, 4, 5 tai 6 aiheuttama infektio ja kompensoitunut maksatauti (ja mahdollisesti myös kirroosi), esitetään taulukoissa 1 ja 2.

Taulukko 1: Maviret-hoidon suosituskesto potilailla, jotka eivät ole saaneet aiempaa HCV-lääkitystä

Genotyyppi	Hoidon suosituskesto	
	Ei kirroosia	Kirroosi
Kaikki HCV-genotyypit	8 viikkoa	12 viikkoa

Taulukko 2: Maviret-hoidon suosituskesto potilailla, joilla aiempi hoito (peg-IFN + ribaviriini +/- sofosbuviri tai sofosbuviri + ribaviriini) on epäonnistunut

Genotyyppi	Hoidon suosituskesto	
	Ei kirroosia	Kirroosi
GT 1, 2, 4–6	8 viikkoa	12 viikkoa
GT 3	16 viikkoa	16 viikkoa

Jos aiempi NS3/4A-estäjähoito tai NS5A:n estäjähoito on epäonnistunut potilaan kohdalla, ks. kohta 4.4.

Väliin jäänyt annos

Jos Maviret-annos jää ottamatta, lääkemääräyksen mukainen annos voidaan ottaa 18 tunnin kuluessa aiotusta ottoajankohdasta. Jos Maviret-annoksen tavanomaisesta ottoajankohdasta on kulunut yli 18 tuntia, väliin jäänyttä annosta ei saa ottaa ja potilaan on otettava seuraava annos tavanomaisen ottoaikataulun mukaisesti. Potilaille on kerrottava, että kaksinkertaista annosta ei saa ottaa.

Jos potilas oksentaa 3 tunnin kuluessa lääkkeen ottamisesta, otetaan ylimääräinen Maviret-annos. Jos potilas oksentaa yli 3 tunnin kuluttua lääkkeen ottamisesta, ylimääräistä Maviret-annosta ei tarvita.

Iäkkäät potilaat

Maviret-annosta ei tarvitse muuttaa ikäihmisillä (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Maviret-annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on minkä tahansa asteinen munuaisten vajaatoiminta mukaan lukien dialyysipotilaat (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Maviret-annosta ei tarvitse muuttaa, jos potilaalla on lievä maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka A). Maviret-hoitoa ei suositella, jos potilaalla on keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka B), ja valmiste on vasta-aiheinen, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C) (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Maksa- tai munuaissiirteiden saaneet potilaat

12 viikon pituista hoitoa on arvioitu maksa- tai munuaissiirteiden saaneilla potilailla, ja sitä suositellaan näille potilaille kirroosistatuksesta riippumatta (ks. kohta 5.1). 16 viikon pituista hoitoa on harkittava, jos potilaalla on genotyyppiin 3 infektiota ja hän on saanut aiempaa hoitoa (peg-IFN + ribaviriini +/- sofosbuviri tai sofosbuviri + ribaviriini).

Potilaat, joilla on samanaikainen HIV-1-infektio

Noudatetaan taulukoiden 1 ja 2 annosteluohjeita. Annostelusuositukset HIV-lääkkeiden samanaikaisen käytön yhteydessä, ks. kohta 4.5.

Pediatriset potilaat

Maviret-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Potilaita on neuvottava nielemään tabletit kokonaisina ruoan kanssa, eikä tabletteja saa pureskella, murskata tai pilkkoa, sillä tämä voi muuttaa vaikuttavien aineiden biologista hyötyosuutta (ks. kohta 5.2).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavat potilaat (Child–Pugh-luokka C) (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.2).

Samanaikaisesti käytössä atsanaviiria sisältävä valmiste, atorvastatiini, simvastatiini, dabigatranieteksilaatti, etinyyliestradiolia sisältävä valmiste, vahva P-gp:n ja CYP3A:n indusori (esim. rifampisiini, karbamatsepiini, mäkikuisma [*Hypericum perforatum*], fenobarbitaali, fenytoiini tai primidoni) (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hepatiitti B -viruksen uudelleenaktivoituminen

Suoravaikutteisten viruslääkkeiden käytön aikana tai sen jälkeen on raportoitu hepatiitti B -viruksen (HBV) uudelleenaktivoitumista, joista osa on johtanut kuolemaan. Kaikille potilaille on tehtävä HBV-seulonta ennen hoidon aloittamista. HBV/HCV-koinfektiopotilailla on HBV:n uudelleenaktivoitumisen riski, ja heitä on siksi seurattava ja hoidettava voimassa olevien kliinisten ohjeiden mukaisesti.

Maksan vajaatoiminta

Maviret-hoitoa ei suositella, jos potilaalla on keskivaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka B), ja valmiste on vasta-aiheinen, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh-luokka C) (ks. kohdat 4.2, 4.3 ja 5.2).

Potilaat, joilla aiempi NS5A:n estäjää ja/tai NS3/4A-estäjää sisältävä hoito on epäonnistunut

MAGELLAN-1-tutkimuksessa arvioitiin potilaita, joilla oli genotyyppin 1 infektio (ja hyvin pientä määrää potilaita, joilla oli genotyyppin 4 infektio) ja joilla aiempi hoito lääkityksillä, jotka saattavat aiheuttaa resistenssiä glekapreviirille/pibrentasviirille, oli epäonnistunut (ks. kohta 5.1). Hoidon epäonnistumisriski oli odotusten mukaisesti suurin niillä, jotka olivat altistuneet molemmille lääkeryhmille. Resistenssialgoritmia, jolla voitaisiin ennustaa hoidon epäonnistumisriskiä lähtötason resistenssin perusteella, ei ole laadittu. Kumuloituva resistenssi kahdelle lääkeryhmälle oli MAGELLAN-1-tutkimuksessa yleistasonen löydös potilailla, joilla uusintahoidoista ei ole tietoja potilailta, joilla on genotyyppin 2, 3, 5 tai 6 infektio. Maviret-hoitoa ei suositella uusintahoidoksi potilaille, jotka ovat altistuneet aiemmin NS3/4A-estäjille ja/tai NS5A:n estäjille

Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa

Samanaikainen käyttö useiden muiden lääkkeiden kanssa ei ole suositeltavaa. Nämä lääkkeet on eritelty kohdassa 4.5.

Laktoosi

Maviret sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Maviretin mahdollinen vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Glekapreviiri ja pibrentasviiri ovat P-glykoproteiinin (P-gp), rintasyövän resistenssiproteiinin (BCRP) ja orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidien (OATP) 1B1/3 estäjiä. Samanaikainen anto Maviretin kanssa voi suurentaa P-gp:n substraattilääkevalmisteiden (esim. dabigatranieteksilaatti, digoksiini),

BCRP:n substraattilääkevalmisteiden (esim. rosuvastatiini) tai OATP1B1:n tai OATP1B3:n substraattilääkevalmisteiden (esim. atorvastatiini, lovastatiini, pravastatiini, rosuvastatiini, simvastatiini) pitoisuuksia plasmassa. Katso taulukosta 3 tarkat ohjeet yhteisvaikutuksista herkkien P-gp:n, BCRP:n ja OATP1B1/3:n substraattien kanssa. Muita P-gp:n, BCRP:n tai OATP1B1/3:n substraatteja käytettäessä annosmuutos voi olla tarpeen.

Glekapreviiri ja pibrentasviiri ovat heikkoja sytokromi P450 (CYP) 3A -entsyymin ja uridiiniglukuronosyylitransferaasi (UGT) 1A1:n estäjiä *in vivo*. Kliinisesti merkittävää altistuksen suurenemista ei todettu, kun Maviret-valmisteen kanssa annettiin herkkiä CYP3A:n substraatteja (midatsolaami, felodipiini) tai herkkiä UGT1A1:n substraatteja (raltegraviiri).

Sekä glekapreviiri että pibrentasviiri estävät sappihappojen uloskuljetuspumpun (BSEP) toimintaa *in vitro*.

Merkittävää CYP1A2-, CYP2C9-, CYP2C19-, CYP2D6-, UGT1A6-, UGT1A9-, UGT1A4-, UGT2B7-, OCT1-, OCT2-, OAT1-, OAT3-, MATE1- tai MATE2K-toiminnan estovaikutusta ei ole odotettavissa.

K-vitamiiniantagonistihoidoa saavat potilaat

Maksan toiminta voi muuttua Maviret-hoidon aikana, joten INR-arvojen (International Normalised Ratio) tiivis seuranta on suositeltavaa.

Muiden lääkevalmisteiden mahdollinen vaikutus Maviretiin

Käyttö vahvojen P-gp:n/CYP3A:n induosorien kanssa

Vahvasti P-gp- ja CYP3A-toimintaa indusoivien lääkevalmisteiden (esim. rifampisiini, karbamatsepiini, mäkikuisma [*Hypericum perforatum*], fenobarbitaali, fenytoiini ja primidoni) käyttö voi pienentää merkittävästi glekapreviirin tai pibrentasviirin pitoisuuksia plasmassa ja johtaa Maviretin terapeuttisen vaikutuksen heikkenemiseen tai virologisen vasteen menetykseen. Tällaisten lääkevalmisteiden anto samanaikaisesti Maviretin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Maviretin anto samanaikaisesti kohtalaisesti P-gp/CYP3A-toimintaa indusoivien lääkevalmisteiden kanssa voi pienentää glekapreviirin ja pibrentasviirin pitoisuuksia plasmassa (esim. okskarbatsepiini, eslikarbatsepiini, lumakaftori, kritsotinibi). Kohtalaisten induosorien samanaikainen anto ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.4).

Glekapreviiri ja pibrentasviiri ovat P-gp- ja/tai BCRP-ulosvirtausproteiinien substraatteja. Glekapreviiri on myös maksan soluunottokuljettajaproteiinien OATP1B1/3 substraatti. Maviretin anto samanaikaisesti P-gp- ja BCRP-proteiineja estävien lääkevalmisteiden kanssa (esim. siklosporiini, kobisistaatti, dronedaroni, itrakonatsoli, ketokonatsoli, ritonaviiri) voi hidastaa glekapreviirin tai pibrentasviirin eliminoitumista ja siten suurentaa näiden lääkeaineiden pitoisuuksia plasmassa. OATP1B1/3-toimintaa estävät lääkevalmisteet (esim. elvitegraviiri, siklosporiini, darunaviiri, lopinaviiri) suurentavat systeemistä altistusta glekapreviirille.

Tiedossa olevat ja muut mahdolliset lääkeyhteisvaikutukset

Taulukossa 3 esitetään Maviret-valmisteen ja joidenkin samanaikaisesti käytettävien yleisten lääkevalmisteiden pitoisuuteen kohdistuvan vaikutuksen pienimmän neliösumman keskiarvojen suhde (90 % luottamusväli). Nuolen suunta ilmaisee glekapreviirin, pibrentasviirin ja samanaikaisesti käytettävän lääkevalmisteen pitoisuuden (C_{\max} , AUC ja C_{\min}) muutoksen suunnan (\uparrow = *suurenee* [yli 25 %], \downarrow = *pienenee* [yli 20 %], \leftrightarrow = *ei muutosta* [pienenee enintään 20 % tai suurenee enintään 25 %]). Luettelo ei ole täysin kattava.

Taulukko 3: Yhteisvaikutukset Maviretin ja muiden lääkevalmisteiden välillä

Lääkevalmisteet terapia-alueen /mahdollisen yhteisvaikutusmekanismin mukaan luokiteltuina	Vaikutus lääkevalmisteen pitoisuuksiin	C _{max}	AUC	C _{min}	Kliinisiä huomioita
ANGIOTENSIINI II -RESEPTORIN SALPAAJAT					
Losartaani 50 mg kerta-annos	↑ losartaani	2,51 (2,00; 3,15)	1,56 (1,28; 1,89)	---	Annosta ei tarvitse muuttaa.
	↑ losartaani-karboksylihappo	2,18 (1,88; 2,53)	↔	---	
Valsartaani 80 mg kerta-annos (OATP1B1/3-toiminnan esto)	↑ valsartaani	1,36 (1,17; 1,58)	1,31 (1,16; 1,49)	---	Annosta ei tarvitse muuttaa.
RYTMIHÄIRIÖLÄÄKKEET					
Digoksiini 0,5 mg kerta-annos (P-gp-toiminnan esto)	↑ digoksiini	1,72 (1,45; 2,04)	1,48 (1,40; 1,57)	---	Varovaisuutta ja digoksiinin hoitopitoisuuksien seurantaa suositellaan.
ANTIKOAGULANTIT					
Dabigatraani-eteksilaatti 150 mg kerta-annos (P-gp-toiminnan esto)	↑ dabigatraani	2,05 (1,72; 2,44)	2,38 (2,11; 2,70)	---	Samanaikainen anto on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
EPILEPSIALÄÄKKEET					
Karbamatsepiini 200 mg x 2 (P-gp/CYP3A-toiminnan induktio)	↓ glekapreviiri	0,33 (0,27; 0,41)	0,34 (0,28; 0,40)	---	Samanaikainen anto voi johtaa Maviretin hoitovaikutuksen heikkenemiseen ja on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
	↓ pibrentasviiri	0,50 (0,42; 0,59)	0,49 (0,43; 0,55)	---	
Fenytoiini, fenobarbitaali, primidoni	Ei tutkittu. Oletettavasti: ↓ glekapreviiri ja ↓ pibrentasviiri				
MYKOBAKTEERILÄÄKKEET					
Rifampisiini 600 mg kerta-annos (OATP1B1/3-toiminnan esto)	↑ glekapreviiri	6,52 (5,06; 8,41)	8,55 (7,01; 10,4)	---	Samanaikainen anto on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
	↔ pibrentasviiri	↔	↔	---	
Rifampisiini 600 mg x 1 ^a (P-gp/BCRP/CYP3A-toiminnan induktio)	↓ glekapreviiri	0,14 (0,11; 0,19)	0,12 (0,09; 0,15)	---	
	↓ pibrentasviiri	0,17 (0,14; 0,20)	0,13 (0,11; 0,15)	---	
ETINYYLIESTRADIOLIA SISÄLTÄVÄT VALMISTEET					
Etinyyliestradioli (EE)/norgestimaatti 35 µg/250 µg x 1	↑ EE	1,31 (1,24; 1,38)	1,28 (1,23; 1,32)	1,38 (1,25; 1,52)	Maviretin anto samanaikaisesti etinyyliestradiolia sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista
	↑ norelgestromiini	↔	1,44 (1,34; 1,54)	1,45 (1,33; 1,58)	
	↑ norgestreeli	1,54 (1,34; 1,76)	1,63 (1,50; 1,76)	1,75 (1,62; 1,89)	

EE/levonorgestreeli 20 µg/100 µg x 1	↑ EE	1,30 (1,18; 1,44)	1,40 (1,33; 1,48)	1,56 (1,41; 1,72)	ALAT-arvon suurenemiskin vuoksi (ks. kohta 4.3). Annosmuutoksia ei tarvita, jos ehkäisy- valmisteen progestiini on levonorgestreeli, noretisteroni tai norgestimaatti.
	↑ norgestreeli	1,37 (1,23; 1,52)	1,68 (1,57; 1,80)	1,77 (1,58; 1,98)	
ROHDOSVALMISTEET					
Mäkikuisma (<i>Hypericum perforatum</i>) (P-gp/CYP3A- toiminnan induktio)	Ei tutkittu. Oletettavasti: ↓ glekapreviiri ja ↓ pibrentasviiri				Samanaikainen anto voi johtaa Maviretin hoito- vaikutuksen heikkenemiseen ja on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
HIV-LÄÄKKEET					
Atatsanaviiri + ritonaviiri 300/100 mg x 1 ^b	↑ glekapreviiri	≥ 4,06 (3,15; 5,23)	≥ 6,53 (5,24; 8,14)	≥ 14,3 (9,85; 20,7)	Anto saman- aikaisesti atatsanaviirin kanssa on vasta- aiheista ALAT- arvon suurenemis- riskin vuoksi (ks. kohta 4.3).
	↑ pibrentasviiri	≥ 1,29 (1,15; 1,45)	≥ 1,64 (1,48; 1,82)	≥ 2,29 (1,95; 2,68)	
Darunaviiri + ritonaviiri 800/100 mg x 1	↑ glekapreviiri	3,09 (2,26; 4,20)	4,97 (3,62; 6,84)	8,24 (4,40; 15,4)	Samanaikainen anto darunaviirin kanssa ei ole suositeltavaa.
	↔ pibrentasviiri	↔	↔	1,66 (1,25; 2,21)	
Efavirensi/emtri- sitaabiini/tenofoviiri- disoproksiili- fumaraatti 600/200/300 mg x 1	↑ tenofoviiri	↔	1,29 (1,23; 1,35)	1,38 (1,31; 1,46)	Samanaikainen anto efavirensin kanssa voi johtaa Maviretin hoito- vaikutuksen heikkenemiseen eikä ole suositeltavaa. Kliinisesti merkittäviä yhteis- vaikutuksia tenofoviiri- disoproksiili- fumaraatin kanssa ei ole odotettavissa.
	Tässä tutkimuksessa efavirensin/emtrisitaabiinin/tenofoviiri- disoproksiilifumaraatin vaikutusta glekapreviiriin ja pibrentasviiriin ei kvantifioitu suoraan, mutta glekapreviiri- ja pibrentasviirialtistukset olivat merkitsevästi pienemmät kuin historiallisilla verrokeilla.				
Elvitegraviiri/kobi- sistaatti/emtrisita- abiini/tenofoviiri- alafenamidi (Kobisistaatin aiheuttama P-gp-, BCRP- ja OATP- toiminnan esto, elvitegraviirin aiheuttama OATP- toiminnan esto)	↔ tenofoviiri	↔	↔	↔	Annosmuutosta ei tarvita.
	↑ glekapreviiri	2,50 (2,08; 3,00)	3,05 (2,55; 3,64)	4,58 (3,15; 6,65)	
	↑ pibrentasviiri	↔	1,57 (1,39; 1,76)	1,89 (1,63; 2,19)	
Lopinaviiri/ritona- viiri 400/100 mg x 2	↑ glekapreviiri	2,55 (1,84; 3,52)	4,38 (3,02; 6,36)	18,6 (10,4; 33,5)	Samanaikaista antoa ei suositella.
	↑ pibrentasviiri	1,40	2,46	5,24	

		(1,17; 1,67)	(2,07; 2,92)	(4,18; 6,58)	
Raltegraviiri 400 mg x 2 (UGT1A1- toiminnan esto)	↑ raltegraviiri	1,34 (0,89; 1,98)	1,47 (1,15; 1,87)	2,64 (1,42; 4,91)	Annosmuutosta ei tarvita.
HCV-VIRUSLÄÄKKEET					
Sofosbuviiri 400 mg kerta-annos (P-gp/BCRP- toiminnan esto)	↑ sofosbuviiri	1,66 (1,23; 2,22)	2,25 (1,86; 2,72)	---	Annosmuutosta ei tarvita.
	↑ GS-331007	↔	↔	1,85 (1,67; 2,04)	
	↔ glekapre- viiri	↔	↔	↔	
	↔ pibrentas- viiri	↔	↔	↔	
HMG-COA-REDUKTAASIN ESTÄJÄT					
Atorvastatiini 10 mg x 1 (OATP1B1/3-, P- gp-, BCRP-, CYP3A-toiminnan esto)	↑ atorvastatiini	22,0 (16,4; 29,5)	8,28 (6,06; 11,3)	---	Samanaikainen anto atorvastatiinin ja simvastatiinin kanssa on vasta- aiheista (ks. kohta 4.3).
Simvastatiini 5 mg x 1 (OATP1B1/3:n, P- gp:n, BCRP:n esto)	↑ simvastatiini	1,99 (1,60; 2,48)	2,32 (1,93; 2,79)	---	
	↑ simva- statiinihappo	10,7 (7,88; 14,6)	4,48 (3,11; 6,46)	---	
Lovastatiini 10 mg x 1 (OATP1B1/3:n, P- gp:n, BCRP:n esto)	↑ lovastatiini	↔	1,70 (1,40; 2,06)	---	Samanaikaista antoa ei suositella. Jos lovastatiinia käytetään, lovastatiiniannos ei saa olla yli 20 mg/vrk ja potilaan vointia on seurattava.
	↑ lovastatiini- happo	5,73 (4,65; 7,07)	4,10 (3,45; 4,87)	---	
Pravastatiini 10 mg x 1 (OATP1B1/3- toiminnan esto)	↑ pravastatiini	2,23 (1,87; 2,65)	2,30 (1,91; 2,76)	---	Varovaisuus on suositeltavaa. Pravastatiiniannos ei saa olla yli 20 mg/vrk eikä rosuvastatiiniannos saa olla yli 5 mg/vrk.
Rosuvastatiini 5 mg x 1 (OATP1B1/3-, BRCP-toiminnan esto)	↑ rosuva- statiini	5,62 (4,80; 6,59)	2,15 (1,88; 2,46)	---	
Fluvastatiini Pitavastatiini	Ei tutkittu. Oletettavasti: ↑ fluvastatiini ja ↑ pitavastatiini				Yhteisvaikutukset fluvastatiinin ja pitavastatiinin kanssa ovat todennäköisiä ja varovaisuus on suositeltavaa yhdistelmähoidon aikana. Statiinia on suositeltavaa käyttää pienellä annoksella suoravaikutteista viruslääkitystä

					aloitettaessa.
IMMUNOSUPPRESSANTIT					
Siklosporiini 100 mg kerta-annos	↑ glekapreviiri ^c	1,30 (0,95; 1,78)	1,37 (1,13; 1,66)	1,34 (1,12; 1,60)	Maviret-valmistetta ei suositella potilaille, joiden tarvitsema vakaa siklosporiiniannos on > 100 mg/vrk. Jos yhdistelmän käyttö on välttämätöntä, käyttöä voidaan harkita, jos hyödyt ylittävät riskit ja kliininen seuranta on tiivistä.
	↑ pibrentasviiri	↔	↔	1,26 (1,15; 1,37)	
Siklosporiini 400 mg kerta-annos	↑ glekapreviiri	4,51 (3,63; 6,05)	5,08 (4,11; 6,29)	---	Maviretin ja takrolimuusin yhdistelmä vaatii varovaisuutta. Takrolimuusi-altistuksen suureneminen on odotettavissa. Näin ollen takrolimuusin hoitopitoisuuksien seuranta on suositeltavaa ja takrolimuusin annosta muutetaan tämän mukaisesti.
	↑ pibrentasviiri	↔	1,93 (1,78; 2,09)	---	
Takrolimuusi 1 mg kerta-annos (CYP3A4:n ja P-gp:n esto)	↑ takrolimuusi	1,50 (1,24; 1,82)	1,45 (1,24; 1,70)	---	Maviretin ja takrolimuusin yhdistelmä vaatii varovaisuutta. Takrolimuusi-altistuksen suureneminen on odotettavissa. Näin ollen takrolimuusin hoitopitoisuuksien seuranta on suositeltavaa ja takrolimuusin annosta muutetaan tämän mukaisesti.
	↔ glekapreviiri	↔	↔	↔	
	↔ pibrentasviiri	↔	↔	↔	
PROTONIPUMPUN ESTÄJÄT					
Omepratsoli 20 mg x 1 (Mahalaukun pH suurenee)	↓ glekapreviiri	0,78 (0,60; 1,00)	0,71 (0,58; 0,86)	---	Annosmuutosta ei tarvita.
	↔ pibrentasviiri	↔	↔	---	
Omepratsoli 40 mg x 1 (1 tunti ennen aamiaista)	↓ glekapreviiri	0,36 (0,21; 0,59)	0,49 (0,35; 0,68)	---	
	↔ pibrentasviiri	↔	↔	---	
Omepratsoli 40 mg x 1 (illalla ilman ruokaa)	↓ glekapreviiri	0,54 (0,44; 0,65)	0,51 (0,45; 0,59)	--	
	↔ pibrentasviiri	↔	↔	--	
K-VITAMIINIANTAGONISTIT					
K-vitamiini-antagonistit	Ei tutkittu.				INR-arvojen tiivis seuranta on suositeltavaa kaikkia K-vitamiini-antagonisteja käytettäessä. Tämä johtuu maksan toiminnan muuttumisesta Maviret-hoidon aikana.

a. Rifampisiinin vaikutus glekapreviiriin ja pibrentasviiriin 24 tunnin kuluttua viimeisestä rifampisiiniannoksesta.

b. Atatsanaviirin ja ritonaviirin vaikutus ensimmäiseen glekapreviiri- ja pibrentasviiriannokseen.

c. HCV-positiivisilla siirteen saajilla, joilla siklosporiinin mediaaniannos oli 100 mg/vrk, todettiin 2,4-kertaisesti suuremmat glekapreviirialtistukset kuin niillä, jotka eivät saaneet siklosporiinia.

Seuraavilla lääkevalmisteilla tehtiin muita lääkeaineinteraktiotutkimuksia, joissa ei todettu kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia Maviretin kanssa: abakaviiri, amlodipiini, buprenorfiini, kofeiini, dekstrometorfaani, dolutegraviiri, emtrisitabiini, felodipiini, lamivudiini, lamotrigiini, metadoni, midatsolaami, naloksoni, noretisteroni tai muut pelkkää progestiinia sisältävät ehkäisyvalmisteet, rilpiviriini, tenofoviirialafenamidi ja tolbutamidi.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja (alle 300 raskaudesta) glekapreviirin tai pibrentasviirin käytöstä raskaana oleville naisille.

Glekapreviirilla tai pibrentasviirilla tehdyissä rotta/hiirikokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia. Glekapreviiria saaneilla kaneilla on todettu emoon kohdistuvaa toksisuutta ja tähän liittyviä alkio- ja sikiökuolemia, mikä esti jo etukäteen glekapreviirin arvioinnin kliinisillä altistuksilla kyseisellä lajilla (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi Maviretin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö glekapreviiri tai pibrentasviiri ihmisen rintamaitoon. Olemassa olevat farmakokineettiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet glekapreviirin ja pibrentasviirin erittyvän rintamaitoon (yksityiskohdat, ks. kohta 5.3). Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko tai pidättäydytäänkö Maviret-hoidosta ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Glekapreviirin ja/tai pibrentasviirin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Eläinkokeissa glekapreviirilla tai pibrentasviirilla ei havaittu olevan haitallista vaikutusta hedelmällisyyteen, kun altistus ylitti ihmisille tarkoitetun altistuksen suositusannokset (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Maviret-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Maviretin turvallisuuden arviointi 8, 12 tai 16 viikon ajan hoidetuilla tutkittavilla, joilla oli kompensoitunut maksatauti (ja mahdollisesti myös kirroosi), perustui vaiheen 2 ja 3 tutkimuksiin, joissa arvioitiin noin 2 300 tutkittavaa. Yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia (ilmaantuvuus $\geq 10\%$) olivat päänsärky ja väsymys. Alle 0,1 %:lle Maviret-hoitoa saaneista tutkittavista kehittyi vakavia haittavaikutuksia (ohimenevä aivoverenkiertohäiriö). 0,1 % tutkittavista lopetti Maviret-hoidon pysyvästi haittavaikutusten vuoksi. Haittavaikutusten tyyppi ja vaikeusaste olivat kirroosipotilailla kokonaisuutena samankaltaiset kuin tutkittavilla, joilla ei ollut kirroosia.

Haittavaikutusten yhteenvetotaulukko

Maviret-hoitoa saaneilla potilailla todettiin seuraavia haittavaikutuksia. Haittavaikutukset luetellaan alla elinjärjestelmäluokan ja esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) tai hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$).

Taulukko 4: Maviret-hoidon yhteydessä todetut haittavaikutukset

Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
<i>Hermosto</i>	
Hyvin yleinen	päänsärky
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
Yleinen	ripuli, pahoinvointi
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
Hyvin yleinen	väsymys
Yleinen	voimattomuus

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Haittavaikutukset vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaneilla tutkittavilla, mukaan lukien dialyysipotilailla

Maviret-hoidon turvallisuutta kroonista munuaistautia (aste 4 tai 5, mukaan lukien dialyysipotilaita) sairastaneilla potilailla, joilla oli genotyyppin 1, 2, 3, 4, 5 tai 6 krooninen HCV-infektio ja kompensoitunut maksatauti (ja mahdollisesti myös kirroosi), arvioitiin 104 tutkittavalla (EXPEDITION-4). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaneilla tutkittavilla yleisimpiä haittavaikutuksia olivat kutina (17 %) ja väsymys (12 %).

Haittavaikutukset maksa- tai munuaissiirteen saaneilla potilailla

Maviret-valmisteen turvallisuutta arvioitiin 100:lla maksa- tai munuaissiirteen saaneella potilaalla, joilla oli genotyyppin 1, 2, 3, 4 tai 6 krooninen HCV-infektio mutta ei kirroosia (MAGELLAN-2). Hoidon yleinen turvallisuusprofiili elinsiirteen saaneilla potilailla oli verrattavissa vaiheiden 2 ja 3 tutkimuksissa todettuun turvallisuusprofiiliin. Haittavaikutuksia, joita todettiin vähintään 5 %:lla Maviret-hoitoa 12 viikon ajan saaneista potilaista, olivat päänsärky (17 %), uupumus (16 %), pahoinvointi (8 %) ja kutina (7 %).

Turvallisuus samanaikaista HCV- ja HIV-1-infektiota sairastavilla tutkittavilla

Tutkittavilla, joilla oli samanaikainen HCV/HIV-1-infektio (ENDURANCE-1 ja EXPEDITION-2), kokonaisturvallisuusprofiili oli samankaltainen kuin tutkittavilla, joilla oli pelkkä HCV-infektio.

Seerumin bilirubiinipitoisuuden suureneminen

Kokonaisbilirubiinipitoisuuden suurenemista vähintään 2 kertaa normaaliarvojen ylärajan (ULN) suuruiseksi todettiin 1,3 %:lla tutkittavista; se liittyy glekapreviirivälitteiseen bilirubiinin kuljettaja-proteiinien toiminnan ja bilirubiinimetabolian estoon. Bilirubiinipitoisuuden suureneminen oli oireetonta, ohimenevää ja ilmeni tyypillisesti hoidon alkuvaiheissa. Bilirubiinipitoisuuksien suureneminen oli pääasiassa epäsuoraa, eikä siihen liittynyt ALAT-arvon suurenemista. Suoraa hyperbilirubinemiaa ilmoitettiin 0,3 %:lla tutkittavista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Suurimmat dokumentoidut terveille vapaaehtoisille annetut annokset ovat 1 200 mg kerran vuorokaudessa 7 päivän ajan (glekapreviiri) ja 600 mg kerran vuorokaudessa 10 päivän ajan (pibrentasviiri). Oireetonta seerumin ALAT-pitoisuuksien suurenemista (> 5 x ULN) todettiin 1:llä 70:stä terveestä tutkittavasta, kun tutkittaville annettiin toistuvia glekapreviiriannoksia (700 mg tai 800 mg) kerran vuorokaudessa \geq 7 päivän ajan. Yliannostustapauksessa potilasta on seurattava toksisuuden oireiden ja löydösten varalta (ks. kohta 4.8). Asianmukainen oireenmukainen hoito on aloitettava heti. Glekapreviiri ja pibrentasviiri eivät eliminoidu merkitsevästi hemodialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Virukseen vaikuttavat lääkeaineet, ATC-koodi: J05AP57 glekapreviiri ja pibrentasviiri

Vaikutusmekanismi

Maviret on kahden pan-genotyypin (kaikkiin genotyyppeihin vaikuttavan) suoran viruslääkkeen kiinteä yhdistelmävalmiste. Sen vaikuttavat aineet glekapreviiri (NS3/4A-proteasiinestäjä) ja pibrentasviiri (NS5A:n estäjä) vaikuttavat C-hepatiittiviruksen elinkierron useisiin eri vaiheisiin.

Glekapreviiri

Glekapreviiri on pan-genotyypin HCV:n NS3/4A-proteasiinistä estäjä. Tätä proteaasia tarvitaan HCV:n koodaaman polyproteiinin proteolyysiin (NS3-, NS4A-, NS4B-, NS5A- ja NS5B-proteiinien kypsiiksi muodoiksi), ja se on välttämätön viruksen monistumisen kannalta.

Pibrentasviiri

Pibrentasviiri on pan-genotyypin HCV:n NS5A:n estäjä. NS5A on välttämätön viruksen RNA:n replikaatiolle ja virionien muodostumiselle. Pibrentasviirin vaikutusmekanismi on karakterisoitu soluviljelmässä todetun antiviraalisen vaikutuksen ja lääkeresistenssiä kartoittaneiden tutkimusten perusteella.

Antiviraalinen vaikutus

Glekapreviirin ja pibrentasviirin EC_{50} -arvot laboratoriotutkimuksista saatuja täyspitkiä tai kimeerisiä, NS3- tai NS5A-entsyymiä koodaavia replikoneja kohtaan esitetään taulukossa 5.

Taulukko 5. Glekapreviirin ja pibrentasviirin vaikutus HCV-genotyyppien 1–6 replikonisolulinjoihin

HCV:n alatyppi	Glekapreviirin EC_{50} , nM	Pibrentasviirin 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	Ei saatavilla	0,0014
6a	0,86	0,0028

Glekapreviirin tehoa *in vitro* arvioitiin myös biokemiallisessa tutkimuksessa, jossa IC_{50} -arvot olivat yhtä pienet eri genotyyppien kohdalla.

Glekapreviirin ja pibrentasviirin EC_{50} -arvot kliinisistä isolaateista saatuja kimeerisiä, NS3:a tai NS5A:ta koodaavia replikoneja kohtaan esitetään taulukossa 6.

Taulukko 6. Glekapreviirin ja pibrentasviirin vaikutus HCV-genotyyppien 1–6 kliinisistä isolaateista saatuihin, NS3:a tai NS5A:ta koodaaviin transientteihin replikoneihin

HCV:n alatyppi	Glekapreviiri		Pibrentasviiri	
	Kliinisten isolaattien määrä	EC ₅₀ -arvon mediaani, nM (vaihteluväli)	Kliinisten isolaattien määrä	EC ₅₀ -arvon mediaani, nM (vaihteluväli)
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	Ei saatavilla	Ei saatavilla	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	Ei saatavilla	Ei saatavilla	3	0,0007 (0,0006–0,0010)
6e	Ei saatavilla	Ei saatavilla	1	0,0008
6p	Ei saatavilla	Ei saatavilla	1	0,0005

Resistenssi

Soluviljelmissä

Soluviljelmissä valikoituneiden tai estäjien lääkeryhmän kannalta merkittävien NS3:n tai NS5A:n aminohapposubstituutioiden fenotyypit karakterisoitiin replikoneissa.

HCV-proteasainestäjien lääkeryhmän kannalta merkittävät substituutiot NS3:n kohdissa 36, 43, 54, 55, 56, 155, 166 tai 170 eivät vaikuttaneet glekapreviirin tehoon. NS3:n aminohappokohdan 168 substituutioilla ei ollut vaikutusta genotyypissä 2, mutta jotkin substituutiot kohdassa 168 vähensivät herkkyttä glekapreviirille jopa 55-kertaisesti (genotyypit 1, 3, 4) tai vähensivät herkkyttä > 100-kertaisesti (genotyyppi 6). Jotkin substituutiot kohdassa 156 vähensivät herkkyttä glekapreviirille (genotyypit 1–4) > 100-kertaisesti. Substituutiot aminohappokohdassa 80 eivät vähentäneet herkkyttä glekapreviirille; poikkeuksena oli genotyypin 3a substituutio Q80R, joka vähensi herkkyttä glekapreviirille 21-kertaisesti.

NS5A:n estäjien lääkeryhmän kannalta merkittävät yksittäiset substituutiot NS5A:n kohdissa 24, 28, 30, 31, 58, 92 tai 93 eivät vaikuttaneet pibrentasviirin tehoon genotyypeissä 1–6. Nimenomaan genotyypin 3a kohdalla A30K tai Y93H eivät vaikuttaneet pibrentasviirin tehoon. Genotyypeissä 1a ja 3a todettiin joidenkin substituutioyhdistelmien (mm. yhdistelmän A30K+Y93H genotyypissä 3a) vähentävän herkkyttä pibrentasviirille.

Kliinisissä tutkimuksissa

Tutkimukset aiemmin hoitamattomilla potilailla ja aiempaa peginterferoni- (pegINF), ribaviriini- (RBV) ja/tai sofosbuvirihoitoa saaneilla tutkittavilla; mukana oli sekä kirroosipotilaita että potilaita, joilla ei ollut kirroosia

Kun noin 2 300 tutkittavaa sai Maviret-hoitoa 8, 12 tai 16 viikon ajan vaiheen 2 ja 3 kliinisissä tutkimuksissa, 22 tutkittavan hoito epäonnistui virologisesti (2 tutkittavalla genotyypin 1, 2 tutkittavalla genotyypin 2 ja 18 tutkittavalla genotyypin 3 infektiio).

Kahdesta genotyypin 1 infektiota sairastaneesta tutkittavasta, joiden hoito epäonnistui virologisesti, toisella oli hoidon aikana ilmennyt substituutio A156V NS3:ssa ja hoidon aikana ilmenneet substituutiot Q30R/L31M/H58D NS5A:ssa; toisella oli NS5A:ssa Q30R/H58D (ja Y93N sekä lähtötilanteessa että hoidon jälkeen).

Kahdella genotyypin 2 infektiota sairastaneella tutkittavalla ei todettu hoidon aikana ilmenneitä substituutioita NS3:ssa eikä NS5A:ssa (molemmilla oli NS5A:ssa M31-polymorfismi lähtötilanteessa ja hoidon jälkeen).

Hoito epäonnistui virologisesti 18:lla genotyypin 3 infektiota sairastaneella tutkittavalla, jotka saivat Maviret-hoitoa 8, 12 tai 16 viikon ajan. Heistä 11 tutkittavalla todettiin hoidon aikana ilmenneitä NS3:n substituutioita Y56H/N, Q80K/R, A156G tai Q168L/R. 5 tutkittavalla oli lähtötilanteessa ja hoidon jälkeen A166S tai Q168R. 16 tutkittavalla todettiin hoidon aikana ilmenneitä NS5A:n substituutioita M28G, A30G/K, L31F, P58T tai Y93H, ja 13 tutkittavalla oli A30K (n = 9) tai Y93H (n = 5) lähtötilanteessa ja hoidon jälkeen.

Tutkimukset tutkittavilla, joita oli hoidettu aiemmin NS3/4A-proteasiinestäjillä ja/tai NS5A:n estäjillä ja joilla oli kompensoitunut kirroosi tai ei kirroosia

Kun 113 tutkittavaa sai Maviret-hoitoa MAGELLAN-1-tutkimuksessa 12 tai 16 viikon ajan, hoito epäonnistui virologisesti 10 tutkittavalla.

10:stä genotyypin 1 infektiota sairastavasta tutkittavasta, joiden hoito epäonnistui virologisesti, 7:llä todettiin hoidon aikana ilmenneitä NS3:n substituutioita V36A/M, R155K/T, A156G/T/V tai D168A/T. Viidellä näistä 10 tutkittavasta oli NS3:ssa V36M-, Y56H-, R155K/T- ja D168A/E-substituutioiden yhdistelmiä lähtötilanteessa ja hoidon jälkeen. Kaikilla genotyypin 1 infektiota sairastavilla tutkittavilla, joiden hoito epäonnistui virologisesti, oli lähtötilanteessa vähintään yksi NS5A:n substituutioista L/M28M/T/V, Q30E/G/H/K/L/R tai L31M, P32-deleetio tai H58C/D tai Y93H; lisäksi 7 tutkittavalla todettiin hoidon epäonnistumishetkellä hoidon aikana ilmenneitä NS5A:n substituutioita M28A/G, P29Q/R, Q30K, H58D tai Y93H.

Lähtötilanteen HCV:n aminohappopolymorfismien vaikutus hoitovasteeseen

Poolatussa analysissa, johon otetut potilaat joko eivät olleet saaneet aiempaa hoitoa tai olivat saaneet aiemmin peginterferonia, ribaviriinia ja/tai sofosbuviriinia ja saivat Maviret-hoitoa vaiheen 2 ja 3 kliinisissä tutkimuksissa, selvitettiin lähtötilanteen polymorfismien yhteyttä hoitotuloksiin ja kuvattiin hoidon virologisen epäonnistumisen yhteydessä havaittuja substituutioita. Lähtötilanteen polymorfismien arvioinnissa käytettiin alatyypispesifistä viitesekvenssiä NS3:n aminohappokohdissa 155, 156 ja 168 ja NS5A:n aminohappokohdissa 24, 28, 30, 31, 58, 92 ja 93. Arviointi toteutettiin uuden polven sekvensoinnilla, ja havaitsemiskynnys oli 15 %. Lähtötilanteen NS3:n polymorfismeja todettiin 1,1 %:lla tutkittavista HCV-genotyypissä 1 (9/845), 0,8 %:lla genotyypissä 2 (3/398), 1,6 %:lla genotyypissä 3 (10/613), 1,2 %:lla genotyypissä 4 (2/164), 41,9 %:lla genotyypissä 5 (13/31) ja 2,9 %:lla genotyypissä 6 (1/34). Lähtötilanteen NS5A:n polymorfismeja todettiin 26,8 %:lla tutkittavista HCV-genotyypissä 1 (225/841), 79,8 %:lla genotyypissä 2 (331/415), 22,1 %:lla genotyypissä 3 (136/615), 49,7 %:lla genotyypissä 4 (80/161), 12,9 %:lla genotyypissä 5 (4/31) ja 54,1 %:lla genotyypissä 6 (20/37).

Genotyypit 1, 2, 4, 5 ja 6: Lähtötilanteen polymorfismeilla ei ollut vaikutusta hoitotuloksiin genotyypeissä 1, 2, 4, 5 ja 6.

Genotyyppi 3: Suositushoitoa saaneilla tutkittavilla (n = 309) lähtötilanteen NS5A-polymorfismit (mm. Y93H) ja NS3-polymorfismit eivät vaikuttaneet oleellisesti hoitotuloksiin. Kaikki tutkittavat, joilla oli lähtötilanteessa NS5A:ssa Y93H (15/15), ja 75 % tutkittavista, joilla oli lähtötilanteessa NS5A:ssa A30K (15/20), saavuttivat SVR12-vasteen. Lähtötilanteessa A30K:n kokonaisprevalenssi oli 6,5 % ja Y93H:n kokonaisprevalenssi 4,9 %. Lähtötilanteen NS5A-polymorfismien vaikutuksen arviointia aiemmin hoitamattomilla kirroosipotilailla ja aiemmin hoidetuilla tutkittavilla rajoitti A30K:n pieni prevalenssi (1,6 %, 2/128) ja Y93H:n pieni prevalenssi (3,9 %, 5/128).

Ristiresistenssi

In vitro -tiedot viittaavat siihen, että valtaosa NS5A:n aminohappokohtien 24, 28, 30, 31, 58, 92 tai 93 substituutioista, jotka on yhdistetty resistenssiin ja jotka tuottavat resistenssin ombitasviirille, daklatasviirille, ledipasviirille, elbasviirille tai velpatasviirille, oli edelleen herkkiä pibrentasviirille. Jotkin näiden NS5A:n aminohappokohtien substituutioiden yhdistelmät vähensivät herkkyyttä pibrentasviirille. Glekapreviiri tehoi täysin resistenssiin yhdistettyihin NS5A:n substituutioihin, ja pibrentasviiri tehoi täysin resistenssiin yhdistettyihin NS3:n substituutioihin. Sekä glekapreviiri että pibrentasviiri tehosivat täysin substituutioihin, joilla on yhteys resistenssiin NS5B:n nukleotidi- ja ei-nukleotidirakenteisille estäjille.

Kliininen teho ja turvallisuus

Taulukossa 7 esitetään yhteenveto HCV-genotyypien 1, 2, 3, 4, 5 tai 6 infektiota sairastaneilla tutkittavilla tehdyistä kliinisistä Maviret-tutkimuksista.

Taulukko 7: Kliiniset Maviret-tutkimukset tutkittavilla, joilla oli HCV-genotyypin 1, 2, 3, 4, 5 tai 6 infektiota

Genotyyppi (GT)	Kliininen tutkimus	Tutkimusasetelman tiivistelmä
Aiemmin hoitamattomat ja aiemmin hoidetut tutkittavat, ei kirroosia		
GT1	ENDURANCE-1 ^a	Maviret 8 viikon ajan (n = 351) tai 12 viikon ajan (n = 352)
	SURVEYOR-1	Maviret 8 viikon ajan (n = 34)
GT2	ENDURANCE-2	Maviret (n = 202) tai lumelääke (n = 100) 12 viikon ajan
	SURVEYOR-2 ^b	Maviret 8 viikon ajan (n = 199) tai 12 viikon ajan (n = 25)
GT3	ENDURANCE-3	Maviret 8 viikon ajan (n = 157) tai 12 viikon ajan (n = 233) Sofosbuviri + daklatasviiri 12 viikon ajan (n = 115)
	SURVEYOR-2	Maviret 8 viikon ajan (vain aiemmin hoitamattomat, n = 29) tai 12 viikon ajan (n = 76) tai 16 viikon ajan (vain aiemmin hoidetut, n = 22)
GT4, 5, 6	ENDURANCE-4	Maviret 12 viikon ajan (n = 121)
	SURVEYOR-1	Maviret 12 viikon ajan (n = 32)
	SURVEYOR-2 ^c	Maviret 8 viikon ajan (n = 58)
Aiemmin hoitamattomat ja aiemmin hoidetut tutkittavat, joilla kirroosi		
GT1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION-1	Maviret 12 viikon ajan (n = 146)
GT3	SURVEYOR-2 ^d	Maviret 12 viikon ajan (vain aiemmin hoitamattomat, n = 64) tai 16 viikon ajan (vain aiemmin hoidetut, n = 51)
Tutkittavat, joilla asteen 4 tai 5 krooninen munuaistauti ja mahdollisesti myös kirroosi		
GT1-6	EXPEDITION-4	Maviret 12 viikon ajan (n = 104)
NS5A:n estäjähoitoa ja/tai proteaasinestäjähoitoa saaneet tutkittavat, mahdollisesti myös kirroosi		
GT1, 4	MAGELLAN-1 ^e	Maviret 12 viikon ajan (n = 66) tai 16 viikon ajan (n = 47)
Samanaikaista HCV/HIV-1-infektiota sairastavat tutkittavat, mahdollisesti myös kirroosi		
GT1-6	EXPEDITION-2	Maviret 8 viikon ajan (n = 137) tai 12 viikon ajan (n = 16)
Maksa- tai munuaissirteen saaneet potilaat		
GT1-6	MAGELLAN-2	Maviret 12 viikon ajan (n = 100)

Aiempiin hoitoihin kuuluivat peginterferoni (tai interferoni) ja/tai RBV ja/tai sofosbuviri.

a. Mukana 33 tutkittavaa, joilla oli myös HIV-1-infektio.

b. GT2 SURVEYOR-2-tutkimuksesta (osat 1 ja 2) – Maviret 8 viikon ajan (n = 54) tai 12 viikon ajan (n = 25); GT2 SURVEYOR-2-tutkimuksesta (osa 4) – Maviret 8 viikon ajan (n = 145).

c. GT3, ei kirroosia, SURVEYOR-2-tutkimuksesta (osat 1 ja 2) – Maviret 8 viikon ajan (n = 29) tai 12 viikon ajan (n = 54); GT3, ei kirroosia, SURVEYOR-2-tutkimuksesta (osa 3) – Maviret 12 viikon ajan (n = 22) tai 16 viikon ajan (n = 22).

d. GT3, kirroosi, SURVEYOR-2-tutkimuksesta (osa 2) – Maviret 12 viikon ajan (n = 24) tai 16 viikon ajan (n = 4); GT3, kirroosi, SURVEYOR-2-tutkimuksesta (osa 3) – Maviret 12 viikon ajan (n = 40) tai 16 viikon ajan (n = 47).

e. GT1 ja 4 MAGELLAN-1-tutkimuksesta (osa 1) – Maviret 12 viikon ajan (n = 22); GT1 ja 4 MAGELLAN-1-tutkimuksesta (osa 2) – Maviret 12 viikon ajan (n = 44) tai 16 viikon ajan (n = 47).

HCV:n RNA-määrät seerumissa mitattiin kliinisissä tutkimuksissa Roche'n COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman -HCV-testillä (versio 2.0), jonka kvantifikaattioraja (LLOQ) oli 15 ky/ml. (Poikkeuksena olivat SURVEYOR-1- ja SURVEYOR-2-tutkimukset, joissa käytettiin Roche'n reaaliaikaista COBAS TaqMan -käänteiskopioija-PCR-testiä [RT-PCR, v. 2.0], jonka LLOQ oli 25 ky/ml.) Pitkäkestoinen virologinen vaste (SVR12) määriteltiin tilanteeksi, jossa HCV:n RNA-määrä alitti LLOQ-tason 12 viikon kuluttua hoidon lopettamisesta. Se oli kaikissa tutkimuksissa ensisijainen päätetapahtuma HCV-infektion paranemisprosenttien selvittämiseksi.

Kliiniset tutkimukset aiemmin hoitamattomilla tai aiemmin hoidetuilla tutkittavilla; mukana kirroosipotilaita ja potilaita, joilla ei ollut kirroosia

Tutkimuksissa hoidettiin 2 409 tutkittavaa, joilla oli kompensoitunut maksatauti (ja mahdollisesti myös kirroosi) ja jotka eivät olleet saaneet aiempia hoitoja tai jotka olivat saaneet aiemmin peginterferonin, ribaviriinin ja/tai sofosbuviriin yhdistelmähoitoja. Tutkittavien mediaani-ikä oli 53 vuotta (vaihteluväli 19–88). Heistä 73,3 % ei ollut saanut aiempaa hoitoa ja 26,7 % oli saanut aiemmin yhdistelmähoitoa, johon kuului joko sofosbuviriinia, ribaviriinia ja/tai peginterferonia. 40,3 % oli HCV-genotyyppiä 1; 19,8 % HCV-genotyyppiä 2; 27,8 % HCV-genotyyppiä 3; 8,1 % HCV-genotyyppiä 4; ja 3,4 % HCV-genotyyppiä 5 tai 6. 13,1 % oli ≥ 65 -vuotiaita ja 56,6 % miehiä. Mustaihoisia oli 6,2 %. 12,3 %:lla oli kirroosi. 4,3 % sairasti vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai loppuvaiheen munuaistautia. 20,0 %:lla painoindeksi oli vähintään 30 kg/m². 7,7 %:lla oli samanaikainen HIV-1-infektio, ja HCV:n RNA-määrän mediaani oli lähtötilanteessa 6,2 log₁₀ ky/ml.

Taulukko 8: SVR12-vasteet aiemmin hoitamattomilla ja aiempaa peginterferoni-, ribaviriini- ja/tai sofosbuviriinahoitoa saaneilla^a tutkittavilla, joilla oli genotyypin 1, 2, 4, 5 tai 6 infektio ja jotka saivat hoitoa suositusajan (poolatut tiedot tutkimuksista ENDURANCE-1^b, -2, -4, SURVEYOR-1, -2 ja EXPEDITION-1, -2^b ja -4)

	Genotyyppi 1	Genotyyppi 2	Genotyyppi 4	Genotyyppi 5	Genotyyppi 6
SVR12-vaste tutkittavilla, joilla ei ollut kirroosia					
8 viikkoa	99,2 % (470/474)	98,1 % (202/206)	95,2 % (59/62)	100 % (2/2)	92,3 % (12/13)
Tulos potilailla, jotka eivät saavuttaneet SVR12-vastetta					
Virologinen epäonnistuminen hoidon aikana	0,2 % (1/474)	0 % (0/206)	0 % (0/60)	0 % (0/2)	0 % (0/13)
Relapsi ^c	0 % (0/471)	1,0 % (2/204)	0 % (0/61)	0 % (0/2)	0 % (0/13)
Muu ^d	0,6 % (3/474)	1,0 % (2/206)	4,8 % (3/62)	0 % (0/2)	7,7 % (1/13)
SVR12-vaste kirroosipotilailla					
12 viikkoa	97,3 % (108/111)	97,2 % (35/36)	100 % (21/21)	100 % (2/2)	100 % (7/7)
Tulos potilailla, jotka eivät saavuttaneet SVR12-vastetta					
Virologinen epäonnistuminen hoidon aikana	0 % (0/111)	0 % (0/36)	0 % (0/21)	0 % (0/2)	0 % (0/7)
Relapsi ^c	0,9 % (1/108)	0 % (0/35)	0 % (0/20)	0 % (0/2)	0 % (0/7)
Muu ^d	1,8 % (2/111)	2,8 % (1/36)	0 % (0/21)	0 % (0/2)	0 % (0/7)

a. Aiempaa hoitoa (peginterferoni-, ribaviriini- ja/tai sofosbuviriinahoitoa) saaneiden tutkittavien prosenttiosuus oli genotyypin 1 kohdalla 35 %, genotyypin 2 kohdalla 14 %, genotyypin 4 kohdalla 23 %, genotyypin 5 kohdalla 0 % ja genotyypin 6 kohdalla 18 %. Genotyypin 5 tutkittavista yksikään ei ollut saanut aiempaa hoitoa, ja genotyypin 6 tutkittavista 3 oli saanut aiempaa hoitoa.

b. Sisältää yhteensä 142 tutkittavaa, joilla oli samanaikainen HIV-1-infektio ja jotka saivat hoitoa suositusajan (ENDURANCE-1 ja EXPEDITION-2).

c. Relapsi määriteltiin tilanteeksi, jossa HCV:n RNA-määrä saavutti tai ylitti kvantifointirajan (LLOQ), vaikka henkilö oli suorittanut hoidon loppuun ja hänellä oli ollut vaste hoidon päättymishetkellä.

d. Mukana tutkittavat, jotka lopettivat hoidon haittatapahtuman vuoksi, joiden seuranta epäonnistui tai jotka keskeyttivät osallistumisensa tutkimukseen.

EXPEDITION-4-tutkimukseen osallistuneista tutkittavista, joilla oli genotyypin 1, 2, 4, 5 tai 6 infektiota ja loppuvaiheen munuaistauti, 97,8 % (91/93) saavutti SVR12-vasteen. Yhtään hoidon virologista epäonnistumista ei todettu.

Tutkittavat, joilla oli genotyypin 3 infektiota

Maviret-hoidon teho kroonista genotyypin 3 hepatiitti C -infektiota sairastavilla tutkittavilla, jotka eivät olleet saaneet aiempaa hoitoa tai joita oli hoidettu aiemmin peginterferonin, ribaviiriin ja/tai sofosbuviiriin yhdistelmällä, osoitettiin kliinisessä ENDURANCE-3-tutkimuksessa (aiemmin hoitamattomat tutkittavat, ei kirroosia) ja kliinisen SURVEYOR-2-tutkimuksen osassa 3 (tutkittavia, joilla kirroosi tai ei kirroosia ja/tai anamneesissa aiempia hoitoja).

ENDURANCE-3 oli osittain satunnaistettu, avoin, aktiivikontrolloitu tutkimus, johon osallistui aiemmin hoitamattomia tutkittavia. Tutkittavat satunnaistettiin (suhteessa 2:1) saamaan joko Maviret-hoitoa 12 viikon ajan tai sofosbuviiriin ja daklatasviiriin yhdistelmähoitoa 12 viikon ajan; tämän jälkeen tutkimukseen lisättiin kolmas (satunnaistamaton) ryhmä, joka sai Maviret-hoitoa 8 viikon ajan. SURVEYOR-2-tutkimuksen osa 3 oli avoin tutkimus, jossa ei-kirroottisia aiemmin hoidettuja tutkittavia satunnaistettiin saamaan hoitoa 12 tai 16 viikon ajan. Siinä arvioitiin myös Maviret-hoidon tehoa tutkittavilla, joilla oli kompensoitunut kirroosi ja genotyypin 3 infektiota. Mukana oli kaksi hoito-ryhmää, joista toinen sai hoitoa 12 viikon ajan (vain aiemmin hoitamattomia tutkittavia) ja toinen 16 viikon ajan (vain aiempaa hoitoa saaneita tutkittavia). Aiempi sofosbuviiriä sisältänyt hoito oli epäonnistunut 46 %:lla (42/91) aiemmin hoidetuista tutkittavista.

Taulukko 9: SVR12-vaste aiemmin hoitamattomilla, genotyypin 3 infektiota sairastavilla tutkittavilla, joilla ei ollut kirroosia (ENDURANCE-3)

SVR	Maviret 8 viikon ajan N = 157	Maviret 12 viikon ajan N = 233	SOF+DCV 12 viikon ajan N = 115
	94,9 % (149/157)	95,3 % (222/233)	96,5 % (111/115)
	Hoitojen ero -1,2 %; 95 % luottamusväli (-5,6 %; 3,1 %)		
	Hoitojen ero -0,4 %; 97,5 % luottamusväli (-5,4 %; 4,6 %)		
Tulos potilailla, jotka eivät saavuttaneet SVR12-vastetta			
Virologinen epäonnistuminen hoidon aikana	0,6 % (1/157)	0,4 % (1/233)	0 % (0/115)
Relapsi ^a	3,3 % (5/150)	1,4 % (3/222)	0,9 % (1/114)
Muu ^b	1,3 % (2/157)	3,0 % (7/233)	2,6 % (3/115)

a. Relapsi määriteltiin tilanteeksi, jossa HCV:n RNA-määrä saavutti tai ylitti kvantifointirajan (LLOQ), vaikka henkilö oli suorittanut hoidon loppuun ja hänellä oli ollut vaste hoidon päättymishetkellä.

b. Mukana tutkittavat, jotka lopettivat hoidon haattatapahtuman vuoksi, joiden seuranta epäonnistui tai jotka keskeyttivät osallistumisensa tutkimukseen.

Poolatussa analyysissä, johon otetut potilaat eivät olleet saaneet aiempaa hoitoa ja joilla ei ollut kirroosia (mukaan lukien vaiheen 2 ja 3 kliinisten tutkimusten tiedot), SVR12-vaste arvioitiin lähtötilanteen A30K-polymorfismin mukaan. Potilaista, joilla oli A30K ja joita hoidettiin 8 viikkoa, numeerisesti pienempi osa saavutti SVR12-vasteen verrattuna potilaisiin, joita hoidettiin 12 viikkoa [78% (14/18) vs. 93% (13/14)].

Taulukko 10: SVR12-vasteet tutkittavilla, joilla oli genotyypin 3 infektiio ja mahdollisesti myös kirroosi ja jotka saivat hoitoa suositusajan (SURVEYOR-2-tutkimuksen osa 3)

	Aiemmin hoitamattomat kirroosipotilaat	Aiemmin hoidetut, kirroosia tai ei kirroosia
	Maviret 12 viikkoa (N = 40)	Maviret 16 viikkoa (N = 69)
SVR	97,5 % (39/40)	95,7 % (66/69)
Tulos potilailla, jotka eivät saavuttaneet SVR12-vastetta		
Virologinen epäonnistuminen hoidon aikana	0 % (0/40)	1,4 % (1/69)
Relapsi ^a	0 % (0/39)	2,9 % (2/68)
Muu ^b	2,5 % (1/40)	0 % (0/69)
SVR-vasteet kirroositilanteen mukaan		
Ei kirroosia	Ei saatavilla	95,5 % (21/22)
Kirroosi	97,5 % (39/40)	95,7 % (45/47)

a. Relapsi määriteltiin tilanteeksi, jossa HCV:n RNA-määrä saavutti tai ylitti kvantifiointirajan (LLOQ), vaikka henkilö oli suorittanut hoidon loppuun ja hänellä oli ollut vaste hoidon päättymishetkellä.

b. Mukana tutkittavat, jotka lopettivat hoidon häiritsevän vuoksi, joiden seuranta epäonnistui tai jotka keskeyttivät osallistumisensa tutkimukseen.

EXPEDITION-4-tutkimukseen osallistuneista tutkittavista, joilla oli genotyypin 3 infektiio ja loppuvaiheen munuaistauti, 100 % (11/11) saavutti SVR12-vasteen.

SVR12-kokonaisvasteosuus kliinisissä tutkimuksissa, ei aiempaa hoitoa / aiemmin hoidetut, kirroosi / ei kirroosia

Tutkittavista, joita ei ollut hoidettu aiemmin (TN) tai joita oli hoidettu aiemmin interferonin, peginterferonin, ribaviriinin ja/tai sofosbuviriinin yhdistelmällä (TE-PRS) ja jotka saivat hoitoa suositusajan, yhteensä 97,5 % (1 252/1 284) saavutti SVR12-vasteen. Hoito epäonnistui virologisesti hoidon aikana 0,3 %:lla (4/1 284) ja infektiio uusiutui hoidon jälkeen 0,9 %:lla (11/1 262).

TN- tai TE-PRS-tutkittavista, joilla oli kompensoitunut kirroosi ja jotka saivat hoitoa suositusajan, 97,0 % (288/297) saavutti SVR12-vasteen (TN-tutkittavista 98,0 % [192/196] saavutti SVR12-vasteen), kun taas 0,7 %:lla (2/297) oli virologinen epäonnistuminen hoidon aikana ja 1,0 %:lla (3/289) infektiio uusiutui hoidon jälkeen.

TN-tutkittavista, joilla ei ollut kirroosia ja jotka saivat hoitoa suositusajan (8 viikkoa), 97,5 % (749/768) saavutti SVR12-vasteen, kun taas 0,1 %:lla (1/768) oli virologinen epäonnistuminen hoidon aikana, ja 0,7 %:lla (5/755) infektiio uusiutui hoidon jälkeen.

TE-PRS-tutkittavista, joilla ei ollut kirroosia ja jotka saivat hoitoa suositusajan, 98,2 % (215/219) saavutti SVR12-vasteen, kun taas 0,5 %:lla (1/219) oli virologinen epäonnistuminen hoidon aikana, ja 1,4 %:lla (3/218) infektiio uusiutui hoidon jälkeen.

Samanaikainen HIV-1-infektiio ei vaikuttanut tehoon. ENDURANCE-1- ja EXPEDITION-2-tutkimuksissa SVR12-vasteosuus TN- tai TE-PRS-potilailla, joilla oli samanaikainen HCV- ja HIV-1-infektiio ja joita hoidettiin 8 viikkoa (kirroosi) tai 12 viikkoa (kompensoitunut kirroosi) oli 98,2 % (165/168). Yhdellä tutkittavalla oli virologinen epäonnistuminen hoidon aikana (0,6 %, 1/168), mutta infektiio ei uusiutunut yhdelläkään tutkittavista (0 %, 0/166).

Kliininen tutkimus maksa- tai munuaissiirteiden saaneilla potilailla

MAGELLAN-2 oli yksiryhmäinen, avoin tutkimus, jossa Maviret-hoitoa annettiin 12 viikon ajan 100:lle maksa- tai munuaissiirteiden saaneelle potilaalle, joilla oli genotyyppien 1-6 HCV-infektiio mutta ei kirroosia. Tutkimukseen osallistui potilaita, jotka eivät olleet saaneet aiemmin HCV-lääkkeitä tai jotka olivat saaneet aiemmin eri yhdistelminä (peg)interferonia, ribaviriinia ja/tai sofosbuviriinia.

Poikkeuksena olivat genotyypin 3 infektiota kantavat potilaat, joista kukaan ei ollut saanut aiempaa hoitoa.

Hoidettujen 100 potilaan mediaani-ikä oli 60 vuotta (vaihteluväli 39–78). 57 %:lla oli HCV-genotyyppi 1, 13 %:lla HCV-genotyyppi 2, 24 %:lla HCV-genotyyppi 3, 4 %:lla HCV-genotyyppi 4 ja 2 %:lla HCV-genotyyppi 6. 75 % oli miehiä ja 8 % mustia. 66 % ei ollut saanut aiempaa HCV-lääkitystä. Yhdelläkään potilaalla ei ollut kirroosia, ja lähtötilanteen fibroosistatus oli 80 %:lla potilaista F0 tai F1. Potilaista 80 % oli saanut maksasiirteen ja 20 % munuaissiirteen. Sallittuja samanaikaisesti käytettäviä immunosuppressanttihoitoja olivat siklosporiini (≤ 100 mg/vrk), takrolimuusi, sirolimuusi, everolimuusi, atsatiopriini, mykofenolihappo, prednisoni ja prednisoloni.

SVR12-vasteiden kokonaisprosenttiosuus elinsiirtopotilailla oli 98,0 % (98/100). Tutkimuksessa todettiin yksi relapsi. Yhdessäkään tapauksessa ei todettu virologista epäonnistumista hoidon aikana.

Iäkkäät potilaat

Kliinisiin Maviret-tutkimuksiin osallistui 328 vähintään 65-vuotiasta potilasta (13,8 % koko potilasmäärästä). 65 vuotta täyttäneillä potilailla todetut vasteprosentit olivat kaikissa hoitoryhmissä samaa luokkaa kuin alle 65-vuotiailla todetut vasteprosentit.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset glekapreviirin/pibrentasviirin käytöstä yhden tai useamman pediatrisen potilasryhmän hoidossa 3 vuoden iästä alle 18 vuoden ikään kroonisen hepatiitti C:n hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Maviretin vaikuttavien aineiden farmakokinetiikka esitetään taulukossa 11.

Taulukko 11: Maviretin vaikuttavien aineiden farmakokinetiikka terveillä henkilöillä

	Glekapreviiri	Pibrentasviiri
Imeytyminen		
T_{\max} (h) ^a	5,0	5,0
Aterian vaikutus (verrattuna paastoon) ^b	↑ 83–163 %	↑ 40–53 %
Jakautuminen		
Sitoutuminen ihmisen plasman proteiineihin, %	97,5	> 99,9
Veri–plasma-suhde	0,57	0,62
Biotransformaatio		
Metabolia	toissijainen	ei ole
Eliminaatio		
Tärkein eliminaatioreitti	Erittyminen sappeen	Erittyminen sappeen
$t_{1/2}$ (h) vakaassa tilassa	6–9	23–29
Virtsaan erittyvä osuus annoksesta, % ^c	0,7	0
Ulosteseen erittyvä osuus annoksesta, % ^c	92,1 ^d	96,6
Kuljetus		
Minkä kuljettajaproteiinien substraatti	P-gp, BCRP ja OATP1B1/3	P-gp; BCRP ei poissuljettu

a. T_{\max} -ajan mediaani glekapreviiri- ja pibrentasviirikerta-annosten jälkeen terveillä henkilöillä.

b. Systeemisen altistuksen keskiarvo keskirasvaisen tai runsasrasvaisen aterian yhteydessä.

c. Kerta-annos [¹⁴C]glekapreviiriä tai [¹⁴C]pibrentasviiriä massatasapainotutkimuksissa.

d. 26 % radioaktiivisuudesta oli oksidatiivisten metaboliittien tai niiden oheistuotteiden muodossa. Plasmassa ei todettu glekapreviirin metaboliitteja.

Potilailla, joilla oli krooninen hepatiitti C -infektio eikä kirroosia ja jotka saivat 3 päivän ajan ainoana lääkkeenä joko 300 mg glekapreviiria/vrk (N = 6) tai 120 mg pibrentasviiria/vrk (N = 8), glekapreviirin AUC₂₄-arvon geometrinen keskiarvo oli 13 600 ng·h/ml ja pibrentasviirin taas 459 ng·h/ml. Farmakokineettisten parametrien arvioinnissa populaatiofarmakokineettisten mallien avulla on luontainen epävarmuus, joka johtuu annoksen epälineaarisuudesta ja glekapreviirin ja pibrentasviirin välisestä interaktiosta. Kroonista hepatiitti C:tä sairastavien potilaiden Maviret-hoitoa kuvaavien populaatiofarmakokineettisten mallien perusteella glekapreviirin vakaan tilan AUC₂₄ oli 4 800 ng·h/ml ja pibrentasviirin taas 1 430 ng·h/ml tutkittavilla, joilla ei ollut kirroosia (N = 1 804); kirroosipotilailla (N = 280) vastaavat arvot olivat 10 500 ja 1 530 ng·h/ml. Terveisiin tutkittaviin (N = 230) verrattuna AUC_{24, ss}-arvon populaatioestimaatit olivat HCV-positiivisilla ei-kirroottisilla potilailla samaa luokkaa (10 % ero) glekapreviirilla ja 34% matalammat pibrentasviirilla.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Glekapreviirin AUC-arvo suureni enemmän kuin suhteessa annokseen (1 200 mg x 1 tuotti 516-kertaisesti suuremman altistuksen kuin 200 mg x 1), mikä voi liittyä soluunotosta ja uloskuljetuksesta huolehtivien kuljettajaproteiinien saturaantumiseen.

Pibrentasviirin AUC suureni enemmän kuin suhteessa annokseen, kun annos oli enintään 120 mg (120 mg x 1 tuotti yli 10-kertaisen altistuksen verrattuna annostukseen 30 mg x 1), mutta farmakokinetiikka oli lineaarinen annoksen ollessa \geq 120 mg. Altistuksen ei-lineaarinen suureneminen < 120 mg annoksilla voi johtua uloskuljetuksesta huolehtivien kuljettajaproteiinien saturaumisesta.

Kun pibrentasviiri annettiin yhdessä glekapreviirin kanssa, sen biologinen hyötyosuus oli 3-kertainen verrattuna pelkän pibrentasviirin antoon. Glekapreviirin ja pibrentasviirin samanaikainen anto vaikutti vähemmän glekapreviiriin.

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Rotu/etninen tausta

Maviret-annosta ei tarvitse muuttaa rodun eikä etnisen taustan perusteella.

Sukupuoli/paino

Maviret-annosta ei tarvitse muuttaa sukupuolen eikä painon perusteella.

Iäkkäät potilaat

Maviret-annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla. HCV-positiivisten tutkittavien populaatiofarmakokineettisessä analyysissä todettiin, että analysoidussa ikähaarukassa (18–88 vuotta) ikä ei vaikuttanut kliinisesti merkittävästi glekapreviiri- eikä pibrentasviirialtistukseen.

Munuaisten vajaatoiminta

Glekapreviirin ja pibrentasviirin AUC-arvot suurensivat \leq 56 % HCV-negatiivisilla henkilöillä, joilla oli lievä, keskivaikea, vaikea tai loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta mutta ei dialyysihoidoa, kun heitä verrattiin munuaistoiminnaltaan normaaleihin henkilöihin. Glekapreviirin ja pibrentasviirin AUC-arvot olivat HCV-negatiivisilla dialyysiriippuvaisilla henkilöillä samaa luokkaa sekä dialyysihoidon yhteydessä että ilman dialyysihoidoa (ero \leq 18 %). HCV-positiivisten potilaiden populaatiofarmakokineettisessä analyysissä todettiin, että loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (jotka saivat mahdollisesti dialyysihoidoa) glekapreviirin AUC oli 86 % suurempi ja pibrentasviirin AUC 54 % suurempi kuin munuaistoiminnaltaan normaaleilla henkilöillä. Sitoutumattoman lääkeaineen pitoisuuden suureneminen tätä enemmän voi olla odotettavissa.

Kokonaisuutena ajatellen dialyysi ei vaikuttanut kliinisesti merkittävästi Maviret-altistukseen HCV-positiivisilla munuaisten vajaatoimintapotilailla.

Maksan vajaatoiminta

Kliinistä annosta käytettäessä glekapreviirin AUC oli Child–Pugh-luokan A tutkittavilla 33 % suurempi, Child–Pugh-luokan B tutkittavilla 100 % suurempi ja Child–Pugh-luokan C tutkittavilla

11-kertaisesti suurempi kuin HCV-negatiivisilla henkilöillä, joiden maksatoiminta oli normaali. Pibrentasviirin AUC oli samaa luokkaa Child–Pugh-luokan A tutkittavilla, 26 % suurempi Child–Pugh-luokan B tutkittavilla ja 114 % suurempi Child–Pugh-luokan C tutkittavilla. Sitoutumattoman lääkeaineen pitoisuuden suureneminen tätä enemmän voi olla odotettavissa.

Populaatiofarmakokinetiikan analyysissä todettiin, että kun Maviret-valmistetta annettiin HCV-positiivisille tutkittaville, joilla oli kompensoitunut kirroosi, glekapreviirialtistus suureni noin 2-kertaiseksi ja pibrentasviirialtistus oli samaa luokkaa kuin HCV-positiivisilla tutkittavilla, joilla ei ollut kirroosia. Mekanismia, joka selittäisi glekapreviirialtistuksen kirroosiin liittyvät erot kroonista hepatiitti C:tä sairastavilla, ei tunneta.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Glekapreviiri ja pibrentasviiri eivät olleet genotoksisia *in vitro*- tai *in vivo* -kokeissa, joihin kuului bakteereilla tehty mutageenisuustutkimus, ihmisen äärisveren lymfosyyteillä tehty kromosomi-poikkeavuuskoe ja jyrsijän *in vivo* -mikrotumatesti. Glekapreviirin ja pibrentasviirin karsinogeenisuutta koskevia tutkimuksia ei ole tehty.

Jyrsijöillä ei todettu paritteluun, naaraiden tai urosten hedelmällisyyteen eikä alkuiden varhaiskehitykseen kohdistuvia vaikutuksia suurimmillakaan tutkituilla annoksilla. Systeminen altistus (AUC) glekapreviirille oli noin 63 kertaa suurempi ja vastaava altistus pibrentasviirille noin 102 kertaa suurempi kuin ihmisen altistus suositusannoksilla.

Eläinten lisääntymistutkimuksissa ei todettu haitallista vaikutusta kehitykseen, kun Maviretin vaikuttavia aineita annettiin erikseen organogeneesin aikana ja altistus oli enintään 53-kertainen (rotta; glekapreviiri) tai 51- ja 1,5-kertainen (hiiret ja kanit; pibrentasviiri) verrattuna ihmisen altistukseen Maviret-suositusannoksilla. Emoon kohdistuva toksisuus (ruokahaluttomuus, pienempi paino ja vähäisempi painonnousu) ja jossain määrin esiintynyt alkio- ja sikiötoksisuus (implantaation jälkeisten alkiokuolemien ja alkuiden resorptioiden lisääntyminen ja sikiöiden pienempi keskipaino) estivät jo etukäteen glekapreviirin arvioinnin kanilla kliinisellä altistustasolla. Kumpikaan lääkeaine ei vaikuttanut jyrsijöiden peri- eikä postnataaliseen kehitykseen tutkimuksissa, joissa emon systeminen glekapreviirialtistus (AUC) oli noin 47 kertaa suurempi ja vastaava pibrentasviirialtistus noin 74 kertaa suurempi kuin ihmisen altistus suositusannoksilla. Muuttumaton glekapreviiri oli tärkein imettävien rottien maidossa esiintynyt komponentti, eikä se vaikuttanut imetettäviin poikasiin. Pibrentasviiri oli ainoa imettävien rottien maidossa esiintynyt komponentti, eikä se vaikuttanut imetettäviin poikasiin.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Kopovidoni (tyyppi K 28)
E-vitamiinin (tokoferoli) polyeteeniglykolisuksinaatti
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Propyleeniglykolimonokaprylaatti (tyyppi II)
Kroskarmelloosinatrium
Natriumstearyylifumaraatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi 2910 (E464)
Laktoosimonohydraatti
Titaanidioksidi
Makrogoli 3350

Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

30 kuukautta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PE/PCTFE-alumiinifolioläpipainopakkaus.
Pakkauksessa 84 (4 x 21) kalvopäällysteistä tablettia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/17/1213/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26 heinäkuu 2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
SAKSA

AbbVie Logistics B.V
Zuiderzeelaan 53
8017 JV Zwolle
ALANKOMAAT

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvanhaltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä**

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
<p><u>Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen non-interventionaalinen turvallisuustutkimus (PASS):</u> Jotta voidaan arvioida Maviret-hoitoon liittyvän maksasolusyövän uusiutumista, tulee myyntiluvan haltijan tehdä ja toimittaa tulokset prospektiivisesta turvallisuustutkimuksesta, johon käytettävä tutkimusaineisto saadaan kohortista, joka koostuu selkeästi määritellystä potilasryhmästä, ennalta määrättyyn tutkimussuunnitelmaan perustuen. Lopullinen tutkimusraportti on toimitettava viimeistään:</p>	<p>Q2 2021</p>

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULOMPI PAHVIPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Maviret 100 mg/40 mg kalvopäällysteiset tabletit
glekapreviiri/pibrentasviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg glekapreviiria ja 40 mg pibrentasviiria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

kalvopäällysteiset tabletit

84 (4 x 21) kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1213/001

13. ERÄNUMERO <, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT>

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

maviret

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

SISEMPI PAHVIPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Maviret 100 mg/40 mg kalvopäällysteiset tabletit
glekapreviiri/pibrentasviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 100 mg glekapreviiria ja 40 mg pibrentasviiria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

kalvopäällysteiset tabletit

21 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

Ota kerran päivässä kaikki yhdessä läpipainopakkauksessa olevat 3 tablettia ruoan kanssa

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1213/001

13. ERÄNUMERO <, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT>

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

maviret

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

**LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT
MERKINNÄT**

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Maviret 100 mg/40 mg tabletit
glekapreviiri/pibrentasviiri

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

AbbVie (logona)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO <, LUOVUTUS- JA TUOTEKODIT>

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Maviret 100 mg/40 mg kalvopäällysteiset tabletit glekapreviiri/pibrentasviiri

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamista haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä uudelleen.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Maviret on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Maviret-lääkettä
3. Miten Maviret-lääkettä käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Maviretin säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Maviret on ja mihin sitä käytetään

Maviret on viruslääke, jota käytetään aikuisilla pitkäaikaisen (kroonisen) C-hepatiitin hoitoon (hepatiitti C -viruksen aiheuttama maksatulehdus). Sen vaikuttavat aineet ovat glekapreviiri ja pibrentasviiri.

Maviret vaikuttaa estämällä hepatiitti C -virusta lisääntymästä ja tartuttamasta uusia soluja. Näin infektio pystytään hävittämään elimistöstä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Maviret-lääkettä

Älä ota Maviret-lääkettä jos:

- olet allerginen glekapreviirille, pibrentasviirille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu tämän selosteen kohdassa 6).
- sinulla on jokin muu vaikea maksavaiva kuin C-hepatiitti.
- käytät jotakin seuraavista lääkkeistä:
 - atansaviiri (HIV-infektion hoitoon)
 - atorvastatiini tai simvastatiini (kolesterolin alentamiseen)
 - karbamatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini, primidoni (käytetään yleensä epilepsian hoitoon)
 - dabigatranieteksilaatti (veritulppien ehkäisyyn)
 - etinyyliestradiolia sisältävät lääkkeet (kuten ehkäisyvalmisteet, mm. ehkäisyrenkaat ja ehkäisytabletit)
 - rifampisiini (infektiolääke)
 - mäkikuisma (*Hypericum perforatum*) (lievän masennuksen hoitoon käytettävä rohdosvalmiste).

Älä ota Maviret-lääkettä, jos jokin edellä mainituista koskee sinua. Jos olet epävarma, kysy neuvoa lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta ennen Maviretin ottoa.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärisi kanssa, jos sinulla on jokin seuraavista, sillä lääkäri haluaa kenties seurata vointiasi tavallista tarkemmin:

- muita maksavaivoja kuin C-hepatiitti
- nykyinen tai aiempi hepatiitti B -virusinfektio.

Verikokeet

Lääkäri tekee verikokeita ennen Maviret-hoitoa, hoidon aikana ja hoidon jälkeen voidakseen

- arvioida Maviret-hoidon soveltuvuuden sinulle ja päättää hoidon keston
- selvittää, onko hoito vaikuttanut ja onko hepatiitti C -virus poistunut elimistöstäsi.

Lapset ja nuoret

Älä anna tätä lääkettä lapsille eikä alle 18-vuotiaille nuorille. Maviret-lääkkeen käyttöä lapsilla ja nuorilla ei ole vielä tutkittu.

Muut lääkevalmisteet ja Maviret

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle ennen Maviret-lääkkeen ottamista, jos käytät jotakin seuraavassa taulukossa mainituista lääkkeistä. Lääkärin on ehkä muutettava näiden lääkkeiden annosta.

Lääkkeet, joiden käytöstä on kerrottava lääkärille ennen Maviret-lääkkeen ottoa	
Lääke	Lääkkeen käyttötarkoitus
siklosporiini, takrolimuusi	immuunijärjestelmän toiminnan lamaamiseen
darunaviiri, efavirentsi, lopinaviiri, ritonaviiri	HIV-infektion hoitoon
digoksiini	sydänvaivojen hoitoon
fluvastatiini, lovastatiini, pitavastatiini, pravastatiini, rosuvastatiini	veren kolesterolipitoisuuden alentamiseen
varfariini ja muut samankaltaiset lääkkeet*	veritulppien ehkäisyyn

*Lääkärisi saattaa teettää verikokeita aiempaa tiheämmin veren hyytymisen tarkistamiseksi.

Jos jokin edellä mainituista koskee sinua (tai olet epävarma asiasta), keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen Maviret-lääkkeen ottoa.

Raskaus ja raskauden ehkäisy

Maviret-lääkkeen raskauden aikaisen käytön vaikutuksia ei tunneta. Jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä, sillä Maviretin käyttö raskausaikana ei ole suositeltavaa. Etinyyliestradiolia sisältäviä ehkäisyvalmisteita ei saa käyttää yhdessä Maviretin kanssa.

Imetys

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat Maviret-lääkettä, jos imetat. Ei tiedetä, erittyvätkö Maviret-lääkkeen kaksi vaikuttavaa ainetta rintamaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Maviret ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä työkalujen tai koneiden käyttökykyyn.

Maviret sisältää laktoosia

Jos lääkärisi on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

3. Miten Maviret-lääkettä käytetään

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma. Lääkäri kertoo, miten pitkään Maviret-valmistetta käytetään.

Annostus

Suosittelun annos on kolme Maviret 100 mg/40 mg -tablettia yhtä aikaa kerran päivässä.

Yhdessä läpipainopakkauksessa olevat kolme tablettia muodostavat yhden vuorokausiannoksen.

Lääkkeen ottaminen

- Ota tabletit ruoan kanssa.
- Nielaise tabletit kokonaisina.
- Tabletteja ei saa pureskella, murskata eikä pilkkoa, sillä tämä voi vaikuttaa veren Maviret-lääkepitoisuuksiin.

Oksentaminen Maviret-lääkkeen ottamisen jälkeen voi vaikuttaa veren Maviret-lääkepitoisuuksiin. Tämä voi heikentää Maviretin tehoa.

- Jos oksennat **alle 3 tunnin kuluessa** Maviretin ottamisesta, ota uusi annos.
- Jos oksennat **yli 3 tunnin kuluttua** Maviretin ottamisesta, uutta annosta ei tarvitse ottaa. Ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan.

Jos otat enemmän Maviret-lääkettä kuin sinun pitäisi

Jos otat vahingossa suositeltua suuremman annoksen, ota heti yhteys lääkäriin tai hakeudu lähimpään sairaalaan. Ota lääkepakkaus mukaasi, jotta voit näyttää lääkärille, mitä lääkettä olet ottanut.

Jos unohdat ottaa Maviret-lääkettä

On tärkeää, ettet unohda ottaa Maviret-lääkeannosta.

Jos unohdat lääkeannoksen, mieti, milloin Maviret olisi viimeksi pitänyt ottaa:

- Jos huomaat asian **18 tunnin kuluessa** Maviret-lääkkeen tavanomaisesta ottoajankohdasta, ota annos mahdollisimman pian. Ota sitten seuraava annos tavanomaiseen aikaan.
- Jos huomaat asian **18 tunnin tai yli 18 tunnin kuluttua** Maviret-lääkkeen tavanomaisesta ottoajankohdasta, odota ja ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta (kahta annosta liian tiiviisti peräkkäin).

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos huomaat jonkin seuraavista haittavaikutuksista:

Hyvin yleiset: voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä

- voimakas väsymys
- päänsärky

Yleiset: voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä

- pahoinvointi
- ripuli
- voimattomuus tai energian puute

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Maviretin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän ”EXP” jälkeen.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteen mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Maviret sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat glekapreviiri ja pibrentasviiri. Yksi tabletti sisältää 100 mg glekapreviiriä ja 40 mg pibrentasviiriä.
- Muut aineet ovat:
 - Tabletin ydin: kopovidoni (tyyppi K 28), E-vitamiinin polyeteeniglykolisuksinaatti, vedetön kolloidinen piidioksidi, propyleeniglykolimonokaprylaatti (tyyppi II), kroskarmelloosinatrium, natriumstearyyliumaraatti.
 - Tabletin kalvopäällyste: hypromelloosi (E464), laktoosimonohydraatti, titaanidioksidi, makrogoli 3350, punainen rautaoksidi (E172).

Maviret-lääkkeen kuvaus ja pakkauskoko

Maviret-tabletti on vaaleanpunainen, pitkänomainen, molemmilta puolilta kupera kalvopäällysteinen tabletti, jonka koko on 18,8 mm x 10,0 mm ja jonka toisella puolella on kaiverrus ”NXT”.

Maviret-tabletit on pakattu 3 tablettia sisältäviin folioläpipainopakkauksiin. Maviret on pakattu 84 tabletin pakkauksiin, joiden sisällä on 4 kpl 21 kalvopäällysteistä tablettia sisältäviä kotelaita.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien
AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България
АБВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark
AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti
AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα
AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

France
AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel: +385 (0)1 5625 501

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος
Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: +357 22 34 74 40

Luxembourg/Luxemburg
AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Malta
V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 22983201

Nederland
AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska
AbbVie Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal
AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România
AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija
AbbVie Biofarmaceutvska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika
AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland
AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige
AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

United Kingdom
AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

Jos haluat kuunnella tämän pakkausselosteen tai pyytää siitä kopion isotekstisenä, ota yhteys myyntiluvan haltijan paikalliseen edustajaan.