

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Maviret 100 mg/40 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 100 mg glekaprevir och 40 mg pibrentasvir.

### Hjälpämne med känd effekt

En filmdragerad tablett innehåller 7,48 mg laktos (som laktosmonohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Rosa, avlång, bikonvex, filmdragerad tablett med dimensionerna 18,8 mm x 10,0 mm, präglad med "NXT" på ena sidan.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Maviret är avsett för behandling av vuxna med kronisk infektion med hepatit C-virus (HCV) (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Maviret ska inledas och ske under överinseende av en läkare med erfarenhet av behandling av patienter med HCV-infektion.

#### Dosering

Den rekommenderade dosen av Maviret är 300 mg/120 mg (tre stycken 100 mg/40 mg tabletter) som ska tas oralt, en gång dagligen med mat (se avsnitt 5.2).

Den rekommenderade behandlingens längd för Maviret hos patienter infekterade med HCV genotyp 1, 2, 3, 4, 5 eller 6 och med kompenserad leversjukdom (med eller utan cirros) anges i tabell 1 och tabell 2.

**Tabell 1: Rekommenderad behandlingens längd för Maviret hos patienter utan tidigare HCV-behandling**

Genotyp	Rekommenderad behandlingens längd	
	Utan cirros	Cirros
Alla HCV-genotyper	8 veckor	12 veckor

**Tabell 2: Rekommenderad behandlingstid för Maviret hos patienter med terapivikt på peg-IFN + ribavirin +/- sofosbuvir, eller sofosbuvir + ribavirin**

Genotyp	Rekommenderad behandlingstid	
	Utan cirros	Cirros
GT 1, 2, 4-6	8 veckor	12 veckor
GT 3	16 veckor	16 veckor

För patienter med terapivikt på NS3/4A- och/eller NS5A-hämmare, se avsnitt 4.4.

#### *Glömd dos*

Om en dos av Maviret glömts, kan den ordinerade dosen tas inom 18 timmar efter tidpunkten som den skulle ha tagits. Om det gått mer än 18 timmar sedan Maviret normalt skulle ha tagits, ska den glömda dosen **inte** tas och patienten ska istället ta nästa dos enligt ordinarie doseringsschema. Patienterna ska informeras om att inte ta dubbel dos.

Vid kräkning inom 3 timmar efter dosering ska en ytterligare dos av Maviret tas. Vid kräkning efter mer än 3 timmar efter dosering behövs ingen ytterligare dos av Maviret.

#### *Äldre*

Ingen dosjustering av Maviret krävs för äldre patienter (se avsnitt 5.1 och 5.2).

#### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering av Maviret krävs för patienter med någon grad av nedsatt njurfunktion, inklusive patienter som står på dialys (se avsnitt 5.1 och 5.2).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering av Maviret krävs för patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A). Maviret rekommenderas inte till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B) och är kontraindicerat för patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C) (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

#### *Lever- eller njurtransplanterade patienter*

12 veckors behandling har utvärderats och rekommenderas till lever- eller njurtransplanterade patienter med eller utan cirros (se avsnitt 5.1). En 16 veckors behandling bör övervägas hos patienter med genotyp 3-infektion och med behandlingserfarenhet av peg-IFN + ribavirin +/- sofosbuvir, eller sofosbuvir + ribavirin.

#### *Patienter med samtidig HIV-1-infektion*

Följ doseringsanvisningarna i tabell 1 och 2. För doseringsrekommendationer tillsammans med virushämmande medel mot HIV, se avsnitt 4.5.

#### *Pediatrik population*

Säkerhet och effekt för Maviret hos barn och ungdomar under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### Administreringsätt

För oral användning.

Patienterna ska informeras om att tablettorna ska sväljas hela med mat, samt att tablettorna inte ska tuggas, krossas eller delas, eftersom det kan påverka biotillgängligheten av substanserna (se avsnitt 5.2).

### 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C) (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.2).

Samtidig användning av läkemedel som innehåller atazanavir, atorvastatin, simvastatin, dabigatranetexilat, etinylestradiol, starka P-gp- och CYP3A-inducerare (t ex rifampicin, karbamazepin, johannesört (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, fenytoin och primidon) (se avsnitt 4.5).

### 4.4 Varningar och försiktighet

#### Reaktivering av hepatit B-virus

Fall av reaktivering av hepatit B-virus (HBV), vissa med dödlig utgång, har rapporterats under och efter behandling med direktverkande antivirala läkemedel. Alla patienter ska screenas för HBV innan behandling inleds. Patienter som har både HBV- och HCV-infektion löper risk för HBV-reaktivering och ska därför övervakas och behandlas i enlighet med befintlig klinisk praxis.

#### Nedsatt leverfunktion

Maviret rekommenderas inte till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B) och är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C) (se avsnitt 4.2, 4.3 och 5.2).

#### Patienter med terapisivikt på tidigare behandling med NS5A- och/eller NS3/4A-hämmare

Patienter infekterade med genotyp 1 (samt ett mycket begränsat antal patienter infekterade med genotyp 4) och med tidigare terapisivikt på behandling som kan ge resistens mot glekaprevir/pibrentasvir, studerades i studien MAGELLAN-1 (avsnitt 5.1). Risken för terapisivikt var som förväntat högst för de som tidigare behandlats med båda klasserna. En resistensalgoritm som predicerar risk för svikt, utifrån resistens vid baslinjen, har inte fastställts. Ackumulerande resistens mot båda klasserna sågs generellt hos patienter som sviktat på en upprepad behandling med glekaprevir/pibrentasvir i MAGELLAN-1. Inga data på upprepad behandling finns tillgängliga för patienter infekterade med genotyperna 2, 3, 5 eller 6. Maviret rekommenderas inte som behandling till patienter som tidigare behandlats med NS3/4A- och/eller NS5A-hämmare.

#### Läkemedelsinteraktioner

Samtidig administrering rekommenderas inte med ett flertal läkemedel, vilket beskrivs i avsnitt 4.5.

#### Laktos

Maviret innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktos-malabsorption.

### 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

#### Mavirets potential att påverka andra läkemedel

Glekaprevir och pibrentasvir är hämmare av P-glykoprotein (P-gp), bröstcancerresistensprotein (BCRP), organisk anjontransportpolypeptid (OATP) 1B1/3. Samtidig administrering med Maviret kan öka plasmakoncentrationerna av läkemedel som är substrat för P-gp (t ex dabigatranetexilat, digoxin), BCRP (t ex rosuvastatin) eller OATP1B1/3 (t ex atorvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin). Se tabell 3 för särskilda rekommendationer gällande interaktioner för känsliga P-gp-,

BCRP- och OATP1B1/3-substrat. För andra P-gp-, BCRP- eller OATP1B1/3-substrat kan dosjusteringar krävas.

Glekaprevir och pibrentasvir är svaga hämmare av cytokrom P450 (CYP) 3A och uridylglukuronosyltransferas (UGT) 1A1 *in vivo*. Kliniskt betydande ökning i exponeringen för känsliga CYP3A- (midazolam, felodipin) eller UGT1A1-substrat (raltegravir) sågs inte när de administrerades tillsammans med Maviret.

Både glekaprevir och pibrentasvir hämmar transportproteinet för gallsalter (BSEP) *in vitro*.

Signifikant hämning av CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A6, UGT1A9, UGT1A4, UGT2B7, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 eller MATE2K förväntas inte.

#### Patienter som behandlas med vitamin K-antagonister

Eftersom leverfunktionen kan förändras under behandling med Maviret rekommenderas en tät övervakning av internationell normaliserad kvot (INR).

#### Andra läkemedels potential att påverka Maviret

##### *Användning tillsammans med starka P-gp-/CYP3A-inducerare*

Läkemedel som är starka P-gp- och CYP3A-inducerare (t ex rifampicin, karbamazepin, johannesört (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, fenytoin och primidon) kan ge en betydande minskning i plasmakoncentrationerna av glekaprevir eller pibrentasvir och då medföra en försämrad terapeutisk effekt av Maviret eller sänkt virologiskt svar. Samtidig administrering av sådana läkemedel tillsammans med Maviret är kontraindicerat (se avsnitt 4.3)

Samtidig administrering av Maviret tillsammans med läkemedel som är måttliga P-gp-/CYP3A-inducerare (t ex oxkarbazepin, eslikarbazepin, lumakافتor, krizotinib) kan minska plasmakoncentrationerna av glekaprevir och pibrentasvir. Samtidig administrering av måttliga inducerare rekommenderas inte (se avsnitt 4.4)

Glekaprevir och pibrentasvir är substrat till effluxtransportörerna P-gp och/eller BCRP. Glekaprevir är även ett substrat till upptagstransportörer i levern, OATP1B1/3. Samtidig administrering av Maviret och läkemedel som hämmar P-gp och BCRP (t ex ciklosporin, kobicistat, dronedaron, itrakonazol, ketokonazol, ritonavir) kan medföra en långsammare eliminering av glekaprevir och pibrentasvir och därmed öka plasmaexponeringen för de antivirala läkemedlen. Läkemedel som hämmar OATP1B1/3 (t ex elvitegravir, ciklosporin, darunavir, lopinavir) ökar de systemiska koncentrationerna av glekaprevir.

#### Fastställda och andra potentiella läkemedelsinteraktioner

I tabell 3 visas minsta kvadratmedelvärdeskvoten (90 % konfidensintervall) för effekten på koncentrationen av Maviret och vissa läkemedel som vanligen ges samtidigt. Pilarnas riktning visar riktningen på förändringen av exponeringen ( $C_{max}$ , AUC och  $C_{min}$ ) av glekaprevir, pibrentasvir och det läkemedel som administrerades samtidigt ( $\uparrow$  = ökning (mer än 25 %),  $\downarrow$  = minskning (mer än 20 %),  $\leftrightarrow$  = oförändrad (lika med eller mindre än 20 % minskning eller 25 % ökning)). Detta är inte en fullständig lista.

**Tabell 3: Interaktioner mellan Maviret och andra läkemedel**

Läkemedel per terapiområde/ möjlig verknings- mekanism	Effekt på halten läkemedel	C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>	Klinisk kommentar
<b>ANGIOTENSIN II-RECEPTORANTAGONISTER</b>					
Losartan 50 mg engångsdos	↑ losartan	2,51 (2,00; 3,15)	1,56 (1,28; 1,89)	--	Ingen dosjustering krävs.
	↑ losartan karboxylsyra	2,18 (1,88; 2,53)	↔	--	
Valsartan 80 mg engångsdos  (Hämning av OATP1B1/3)	↑ valsartan	1,36 (1,17; 1,58)	1,31 (1,16; 1,49)	--	Ingen dosjustering krävs.
<b>ANTIARYTMIKA</b>					
Digoxin 0,5 mg engångsdos  (Hämning av P-gp)	↑ digoxin	1,72 (1,45; 2,04)	1,48 (1,40; 1,57)	--	Försiktighet och övervakning av terapeutiska koncentrationer av digoxin rekommenderas.
<b>ANTIKOAGULANTIA</b>					
Dabigatranetexilat 150 mg engångsdos  (Hämning av P-gp)	↑ dabigatran	2,05 (1,72; 2,44)	2,38 (2,11; 2,70)	--	Samtidig administrering är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
<b>ANTIPILEPTIKA</b>					
Karbamazepin 200 mg två gånger dagligen  (Induktion av P-gp/CYP3A)	↓ glekaprevir	0,33 (0,27; 0,41)	0,34 (0,28; 0,40)	--	Samtidig administrering kan minska effekten av Maviret och är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
	↓ pibrentasvir	0,50 (0,42; 0,59)	0,49 (0,43; 0,55)	--	
Fenytoin, fenobarbital, primidon	Ej studerat.  Förväntat: ↓ glekaprevir och ↓ pibrentasvir				
<b>ANTIMYKOBAKTERIELLA MEDEL</b>					
Rifampicin 600 mg engångsdos  (Hämning av OATP1B1/3)	↑ glekaprevir	6,52 (5,06; 8,41)	8,55 (7,01; 10,4)	--	Samtidig administrering är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Rifampicin 600 mg en gång dagligen <sup>a</sup>  (Induktion av P-gp/BCRP/ CYP3A)	↓ glekaprevir	0,14 (0,11; 0,19)	0,12 (0,09; 0,15)	--	
	↓ pibrentasvir	0,17 (0,14; 0,20)	0,13 (0,11; 0,15)	--	
<b>LÄKEMEDEL SOM INNEHÅLLER ETINYLESTRADIOL</b>					
Etinylestradiol (EE)/Norgestim 35 µg/250 µg en gång dagligen	↑ EE	1,31 (1,24; 1,38)	1,28 (1,23; 1,32)	1,38 (1,25; 1,52)	Samtidig administrering av Maviret och läkemedel som innehåller etinylestradiol är kontraindicerad på grund av risken för ALAT-stegring (se avsnitt 4.3). Ingen dosjustering krävs
	↑ norelgestromin	↔	1,44 (1,34; 1,54)	1,45 (1,33; 1,58)	
	↑ norgestrel	1,54 (1,34; 1,76)	1,63 (1,50; 1,76)	1,75 (1,62; 1,89)	
EE/levonorgestrel 20 µg/100 µg en gång dagligen	↑ 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)	

					tillsammans med levonorgestrel, noretisteron eller norgestimant i form av kontraceptivt gestagen.
<b>VÄXTBASERADE LÄKEMEDEL</b>					
Johannesört ( <i>Hypericum perforatum</i> )  (Induktion av P-gp/CYP3A)	Ej studerat.  Förväntat: ↓ glekaprevir och ↓ pibrentasvir				Samtidig administrering kan leda till minskad terapeutisk effekt av Maviret och är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
<b>VIRUSHÄMMANDE MEDEL MOT HIV</b>					
Atazanavir + ritonavir 300/100 mg en gång dagligen <sup>b</sup>	↑ glekaprevir	≥4,06 (3,15; 5,23)	≥6,53 (5,24; 8,14)	≥14,3 (9,85; 20,7)	Samtidig administrering med atazanavir är kontraindicerad på grund av risken för ALAT-stegring (se avsnitt 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 en gång dagligen	↑ glekaprevir	3,09 (2,26; 4,20)	4,97 (3,62; 6,84)	8,24 (4,40; 15,4)	Samtidig administrering med darunavir rekommenderas inte.
	↔ pibrentasvir	↔	↔	1,66 (1,25; 2,21)	
Efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxilfumarat 600/200/300 mg en gång dagligen	↑ tenofovir	↔	1,29 (1,23; 1,35)	1,38 (1,31; 1,46)	Samtidig administrering med efavirenz kan leda till minskad terapeutisk effekt av Maviret och rekommenderas inte. Inga interaktioner av klinisk betydelse förväntas tillsammans med tenofovir-disoproxilfumarat.
	Effekten av efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxilfumarat på glekaprevir och pibrentasvir kvantifierades inte specifikt i denna studie, men exponeringen för glekaprevir och pibrentasvir var signifikant lägre än i tidigare studier.				
Elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovirafenamid  (P-gp-, BCRP- och OATP-hämning av kobicistat, OATP-hämning av elvitegravir)	↔ tenofovir	↔	↔	↔	Ingen dosjustering krävs.
	↑ glekaprevir	2,50 (2,08; 3,00)	3,05 (2,55; 3,64)	4,58 (3,15; 6,65)	
	↑ pibrentasvir	↔	1,57 (1,39; 1,76)	1,89 (1,63; 2,19)	
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg två gånger dagligen	↑ glekaprevir	2,55 (1,84; 3,52)	4,38 (3,02; 6,36)	18,6 (10,4; 33,5)	Samtidig administrering rekommenderas inte.
	↑ pibrentasvir	1,40 (1,17; 1,67)	2,46 (2,07; 2,92)	5,24 (4,18; 6,58)	
Raltegravir 400 mg två gånger dagligen  (Hämning av UGT1A1)	↑ raltegravir	1,34 (0,89; 1,98)	1,47 (1,15; 1,87)	2,64 (1,42; 4,91)	Ingen dosjustering krävs.

<b>VIRUSHÄMMANDE MEDEL MOT HCV</b>					
Sofosbuvir 400 mg engångsdos  (P-gp-/BCRP-hämning)	↑ sofosbuvir	1,66 (1,23; 2,22)	2,25 (1,86; 2,72)	--	Ingen dosjustering krävs.
	↑ GS-331007	↔	↔	1,85 (1,67; 2,04)	
	↔ glekaprevir	↔	↔	↔	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	↔	
<b>HMG-CoA-REDUKTASHÄMMARE</b>					
Atorvastatin 10 mg en gång dagligen  (Hämning av OATP1B1/3, P-gp, BCRP, CYP3A)	↑ atorvastatin	22,0 (16,4; 29,5)	8,28 (6,06; 11,3)	--	Samtidig administrering med atorvastatin och simvastatin är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
Simvastatin 5 mg en gång dagligen  (Hämning av OATP1B1/3, P-gp, BCRP)	↑ simvastatin	1,99 (1,60; 2,48)	2,32 (1,93; 2,79)	--	
	↑ simvastatinsyra	10,7 (7,88; 14,6)	4,48 (3,11; 6,46)	--	
Lovastatin 10 mg en gång dagligen  (Hämning av OATP1B1/3, P-gp, BCRP)	↑ lovastatin	↔	1,70 (1,40; 2,06)	--	Samtidig administrering rekommenderas inte. Om lovastatin används ska dosen inte överstiga 20 mg/dag och patienterna ska övervakas.
	↑ lovastatinsyra	5,73 (4,65; 7,07)	4,10 (3,45; 4,87)	--	
Pravastatin 10 mg en gång dagligen  (Hämning av OATP1B1/3)	↑ pravastatin	2,23 (1,87; 2,65)	2,30 (1,91; 2,76)	--	Försiktighet rekommenderas. Dosen pravastatin ska inte överstiga 20 mg per dag och dosen rosuvastatin ska inte överstiga 5 mg per dag.
Rosuvastatin 5 mg en gång dagligen  (Hämning av OATP1B1/3, BCRP)	↑ rosuvastatin	5,62 (4,80; 6,59)	2,15 (1,88; 2,46)	--	
Fluvastatin, pitavastatin	Ej studerat. Förväntat: ↑ fluvastatin och ↑ pitavastatin				Interaktioner med fluvastatin och pitavastatin är att förvänta och försiktighet rekommenderas vid en sådan kombination. En låg dos av statinen rekommenderas i början av DAA-behandlingen.
<b>IMMUNSUPPRESIVA MEDEL</b>					
Ciklosporin 100 mg engångsdos	↑ glekaprevir <sup>c</sup>	1,30 (0,95; 1,78)	1,37 (1,13; 1,66)	1,34 (1,12; 1,60)	Maviret rekommenderas inte till patienter som kräver en stabil dos av ciklosporin > 100 mg
	↑ pibrentasvir	↔	↔	1,26 (1,15; 1,37)	
Ciklosporin	↑ glekaprevir	4,51	5,08	--	



400 mg engångsdos		(3,63; 6,05)	(4,11; 6,29)		per dag. Om kombinationen inte kan undvikas, kan användning övervägas under noggrann klinisk övervakning, om nyttan överväger risken.
	↑ pibrentasvir	↔	1,93 (1,78; 2,09)	--	
Takrolimus 1 mg engångsdos  (CYP3A4- och P-gp-hämning)	↑ takrolimus	1,50 (1,24; 1,82)	1,45 (1,24; 1,70)	--	En kombination av Maviret och takrolimus ska användas med försiktighet. Ökad exponering för takrolimus förväntas. På grund av detta rekommenderas terapeutisk läkemedelsövervakning av takrolimus samt att dosjusteringar av takrolimus görs därefter.
	↔ glekaprevir	↔	↔	↔	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	↔	
<b>PROTONPUMPSHÄMMARE</b>					
Omeprazol 20 mg en gång dagligen  (Förhöjt gastriskt pH-värde)	↓ glekaprevir	0,78 (0,60; 1,00)	0,71 (0,58; 0,86)	--	Ingen dosjustering krävs.
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Omeprazol 40 mg, en gång dagligen (1 timme före frukost)	↓ glekaprevir	0,36 (0,21; 0,59)	0,49 (0,35; 0,68)	--	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Omeprazol 40 mg en gång dagligen (kvällstid utan mat)	↓ glekaprevir	0,54 (0,44; 0,65)	0,51 (0,45; 0,59)	--	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
<b>VITAMIN K-ANTAGONISTER</b>					
Vitamin K-antagonister	Ej studerat.				Noggrann övervakning av INR rekommenderas med alla vitamin K-antagonister. Detta på grund av förändringar i leverfunktionen vid behandling med Maviret.

DAA = direktverkande antivirala läkemedel

a. Effekten av rifampicin på glekaprevir och pibrentasvir 24 timmar efter den sista dosen av rifampicin.

b. Effekten av atazanavir och ritonavir på den första dosen av glekaprevir och pibrentasvir redovisas.

c. Transplanterade patienter med HCV-infektion som fick en mediandos på 100 mg ciklosporin per dag hade 2,4 gånger högre glekaprevirkoncentrationer jämfört med de som inte fick ciklosporin.

Ytterliga läkemedelsinteraktionsstudier har gjorts med följande läkemedel och de visade inga kliniskt betydande interaktioner med Maviret: abakavir, amlodipin, buprenorfin, koffein, dextrometorfan, dolutegravir, emtricitabin, felodipin, lamivudin, lamotrigin, metadon, midazolam, naloxon, noretisteron eller andra preventivmedel med enbart gestagen, rilpivirin, tenofoviralfenamid och tolbutamid.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data (mindre än 300 graviditeter) från användning av glekaprevir eller pibrentasvir i gravida kvinnor.

Studier i råttor/möss med glekaprevir eller pibrentasvir visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter. Glekaprevir gav i kanin upphov till maternell toxicitet och embryofetal förlust vilket medför att glekaprevirs potentiella effekter på embryofetal utveckling ej kan utvärderas vid kliniskt relevanta exponeringsnivåer i detta djurslag (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd rekommenderas inte användning av Maviret under graviditet.

### Amning

Det är okänt om glekaprevir eller pibrentasvir utsöndras i bröstmjölk. Tillgänglig farmakokinetisk djurdata har visat att glekaprevir och pibrentasvir utsöndras i mjölk (för mer information, se avsnitt 5.3). En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Maviret efter att man tagit hänsyn till fördelen med amningen för barnet och fördelen med behandlingen för kvinnan.

### Fertilitet

Inga data från människa gällande effekt av glekaprevir och/eller pibrentasvir på fertilitet finns tillgängliga. Djurstudier visar inte på skadliga effekter av glekaprevir eller pibrentasvir på fertilitet vid exponering högre än exponering i människa vid den rekommenderade dosen (se avsnitt 5.3).

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Maviret har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerhetsbedömningen av Maviret hos patienter med kompenserad leversjukdom (med eller utan cirros) som behandlades 8, 12 eller 16 veckor baseras på fas 2- och 3-studier där ungefär 2300 patienter utvärderades. De vanligaste rapporterade biverkningarna (incidens  $\geq 10\%$ ) var huvudvärk och trötthet. Mindre än 0,1 % patienter som behandlats med Maviret upplevde allvarliga biverkningar (transitorisk ischemisk attack). Den andel av patienter som behandlats med Maviret som permanent avslutade behandlingen på grund av biverkningar var 0,1 %. Typen och allvarlighetsgraden av biverkningar hos patienter med cirros var generellt jämförbara med de biverkningar som sågs hos patienter utan cirros.

### **Sammanfattning av biverkningar i tabellformat**

Följande biverkningar har identifierats hos patienter som behandlats med Maviret. Biverkningarna anges nedan efter organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabell 4: Biverkningar identifierade med Maviret**

Frekvens	Biverkningar
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
Mycket vanliga	huvudvärk
<i>Magtarmkanalen</i>	
Vanliga	diarré, illamående
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	
Mycket vanliga	trötthet
Vanliga	asteni

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

##### *Biverkningar hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion, inklusive patienter på dialys*

Säkerheten för Maviret hos patienter med kronisk njursjukdom (stadie 4 eller 5, inklusive patienter på dialys) och kronisk HCV-infektion genotyp 1, 2, 3, 4, 5 eller 6 med kompenserad leversjukdom (med eller utan cirros) utvärderades i 104 patienter (EXPEDITION-4). De vanligaste biverkningarna hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion var klåda (17 %) och trötthet (12 %).

##### *Biverkningar hos lever- eller njurtransplanterade patienter*

Säkerheten för Maviret utvärderades hos 100 lever- eller njurtransplanterade patienter med kronisk HCV-infektion genotyp 1, 2, 3, 4 eller 6 utan cirros (MAGELLAN-2). Den övergripande säkerhetsprofilen för transplanterade patienter var jämförbar med den som observerats hos patienter i fas 2- och 3-studierna. De biverkningar som förekom hos fler eller lika med 5 % av patienterna som fick Maviret i 12 veckor var huvudvärk (17 %), trötthet (16 %), illamående (8 %) och klåda (7 %).

##### *Säkerhet hos patienter med samtidig HCV/HIV-1-infektion*

Den övergripande säkerhetsprofilen hos patienter med samtidig HCV/HIV-1-infektion (ENDURANCE-1 och EXPEDITION-2) var jämförbar med säkerhetsprofilen observerad hos patienter endast infekterade med HCV.

##### *Förhöjning av serumbilirubin*

Förhöjningar i totalt bilirubin med minst 2x övre gräns för normalvärdet (ULN) sågs hos 1,3 % av patienterna som förknippades med glekaprevirmediert hämning av bilirubintransportörer och metabolism. Förhöjningarna i bilirubin var asymtomatiska, övergående och uppkom vanligen tidigt i behandlingen. Förhöjningarna i bilirubin var främst okonjugerade och inte förknippade med ALAT-stegring. Konjugerad hyperbilirubinemi rapporterades hos 0,3 % av patienterna.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

## 4.9 Överdoser

De högsta dokumenterade doserna som administrerats till friska frivilliga försökspersoner är 1200 mg en gång dagligen i 7 dagar för glekaprevir och 600 mg en gång dagligen i 10 dagar för pibrentasvir. Asymtomatiska serum stegringar i ALAT (> 5x ULN) observerades hos 1 av 70 friska försökspersoner efter upprepade doser av glekaprevir (700 mg eller 800 mg) en gång dagligen i  $\geq 7$  dagar. Vid överdosering ska patienten övervakas för eventuella tecken eller symtom på toxicitet (se avsnitt 4.8). Lämplig symtomatisk behandling ska sättas in omedelbart. Glekaprevir och pibrentasvir avlägsnas inte signifikant med hemodialys.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel, direktverkande, ATC-kod: J05AP57 glekaprevir och pibrentasvir

#### Verkningsmekanism

Maviret är en fast doskombination av två pangenotypiska, direktverkande virushämmande medel, glekaprevir (NS3/4A-proteashämmare) och pibrentasvir (NS5A-hämmare), inriktade mot flera olika steg i HCV virala livscykel.

#### *Glekaprevir*

Glekaprevir är en pangenotypisk hämmare av HCV NS3/4-proteas, som är nödvändigt för proteolytisk klyvning av det nybildade HCV-polyproteinet (till mogna former av NS3-, NS4A-, NS4B-, NS5A- och NS5B-proteiner) och är väsentlig för viral replikation.

#### *Pibrentasvir*

Pibrentasvir är en pangenotypisk hämmare av HCV NS5A, som är nödvändig för viral RNA-replikation och virussammansättning. Verkningsmekanismen för pibrentasvir har karakteriserats baserat på antiviral aktivitet i cellkultur och studier som kartlade läkemedelsresistens.

#### Virushämmande aktivitet

EC<sub>50</sub>-värden för glekaprevir och pibrentasvir mot fullängds- eller chimäreplikon innehållande NS3 eller NS5A från laboriestammar anges i tabell 5.

**Tabell 5. Aktivitet av glekaprevir och pibrentasvir mot HCV genotyp 1-6 replikon cellinjer**

HCV subtyp	Glekaprevir EC <sub>50</sub> , nM	Pibrentasvir EC <sub>50</sub> , nM
1a	0,85	0,0018
1b	0,94	0,0043
2a	2,2	0,0023
2b	4,6	0,0019
3a	1,9	0,0021
4a	2,8	0,0019
5a	NA	0,0014
6a	0,86	0,0028

NA = ej tillgänglig

Aktiviteten av glekaprevir *in vitro* studerades även med biokemisk analys med likartade låga IC<sub>50</sub>-värden över alla genotyper.

EC<sub>50</sub>-värden för glekaprevir och pibrentasvir mot chimärreplikon, innehållande NS3 eller NS5A från kliniska isolat, presenteras i tabell 6.

**Tabell 6. Aktivitet av glekaprevir och pibrentasvir mot kortvariga replikon innehållande NS3 eller NS5A från kliniska isolat med HCV genotyp 1-6**

HCV subtyp	Glekaprevir		Pibrentasvir	
	Antal kliniska isolat	Median EC <sub>50</sub> , nM (intervall)	Antal kliniska isolat	Median EC <sub>50</sub> , nM (intervall)
1a	11	0,08 (0,05 – 0,12)	11	0,0009 (0,0006 – 0,0017)
1b	9	0,29 (0,20 – 0,68)	8	0,0027 (0,0014 – 0,0035)
2a	4	1,6 (0,66 – 1,9)	6	0,0009 (0,0005 – 0,0019)
2b	4	2,2 (1,4 – 3,2)	11	0,0013 (0,0011 – 0,0019)
3a	2	2,3 (0,71 – 3,8)	14	0,0007 (0,0005 – 0,0017)
4a	6	0,41 (0,31 – 0,55)	8	0,0005 (0,0003 – 0,0013)
4b	NA	NA	3	0,0012 (0,0005 – 0,0018)
4d	3	0,17 (0,13 – 0,25)	7	0,0014 (0,0010 – 0,0018)
5a	1	0,12	1	0,0011
6a	NA	NA	3	0,0007 (0,0006 – 0,0010)
6e	NA	NA	1	0,0008
6p	NA	NA	1	0,0005

NA = ej tillgänglig

## Resistens

### *I cellkultur*

Aminosyrasubstitutioner i NS3 eller NS5A som uppkommit i cellkultur eller som är viktiga för den aktuella klassen av hämmare, karaktäriserades fenotypiskt i replikon.

Substitutioner viktiga för klassen HCV proteashämmare vid positionerna 36, 43, 54, 55, 56, 155, 166 eller 170 i NS3 hade ingen påverkan på glekaprevirs aktivitet. Substitutioner vid aminosyraposition 168 i NS3 hade ingen påverkan i genotyp 2, medan vissa substitutioner vid positionen 168 minskade glekaprevirs känslighet med upp emot 55 gånger (genotyp 1, 3, 4) eller minskade känsligheten med > 100 gånger (genotyp 6). Vissa substitutioner vid position 156 minskade känsligheten för glekaprevir (genotyp 1 till 4) med > 100 gånger. Substitution vid aminosyraposition 80 minskade inte känsligheten för glekaprevir förutom för Q80R i genotyp 3a, vilket minskade känsligheten för glekaprevir med 21 gånger.

Enstaka substitutioner viktiga för klassen NS5A-hämmare vid positionerna 24, 28, 30, 31, 58, 92 eller 93 i NS5A i genotyperna 1 till 6 hade ingen påverkan på pibrentasvirs aktivitet. A30K eller Y93H hade ingen påverkan på pibrentasvirs aktivitet, framförallt i genotyp 3a. Vissa kombinationer av substitutioner i genotyperna 1a och 3a (inklusive A30K+Y93H i genotyp 3a) visade på minskad känslighet för pibrentasvir.

### *I kliniska studier*

#### Studier med behandlingsnaiva och peginterferon (peg-IFN), ribavirin (RBV) och/eller sofosbuvir erfarna patienter med eller utan cirros

Tjugotvå av ungefär 2300 patienter som behandlades med Maviret i 8, 12 eller 16 veckor i kliniska fas 2- och 3-studier uppvisade virologisk svikt (2 med genotyp 1-, 2 med genotyp 2-, 18 med genotyp 3-infektion).

Av de 2 patienterna med genotyp 1-infektion som uppvisade virologisk svikt, hade en patient nyuppkomna substitutioner A156V i NS3 och Q30R/L31M/H58D i NS5A och en hade Q30R/H58D (medan Y93N fanns vid baslinjen och efter behandling) i NS5A.

För de 2 patienterna med genotyp 2-infektion, sågs inga nyuppkomna substitutioner i NS3 eller NS5A (M31 polymorfism i NS5A fanns såväl vid baslinjen som efter behandling hos båda patienterna).

För de 18 genotyp 3-infekterade patienterna som uppvisade virologisk svikt i samband med 8, 12 eller 16 veckors behandling med Maviret, observerades de nyuppkomna NS3-substitutionerna Y56H/N, Q80K/R, A156G eller Q168L/R i 11 patienter. Hos 5 patienter fanns A166S eller Q168R både före och efter behandling. Hos 16 patienter observerades nyuppkomna NS5A-substitutioner, såsom M28G, A30G/K, L31F, P58T eller Y93H. 13 patienter hade A30K (n=9) eller Y93H (n=5) både före och efter behandling.

#### Studier hos patienter med eller utan kompenserad cirros som var behandlingserfarna av NS3/4A proteas- och/eller NS5A-hämmare

Tio av 113 patienter som behandlades med Maviret i 12 eller 16 veckor i studien MAGELLAN-1 uppvisade virologisk svikt.

För de 10 patienterna med genotyp 1-infektion och virologisk svikt, observerades de nyuppkomna NS3-substitutionerna V36A/M, R155K/T, A156G/T/V eller D168A/T hos 7 patienter. Fem av de 10 hade kombinationer av V36M, Y56H, R155K/T eller D168A/E i NS3, både före och efter behandling. Alla patienter med genotyp 1-infektion och virologisk svikt hade antingen en eller flera av NS5A-substitutionerna L/M28M/T/V, Q30E/G/H/K/L/R, L31M, P32 deletion, H58C/D eller Y93H vid baslinjen. Vid tidpunkten för virologisk svikt observerades de nyuppkomna NS5A-substitutionerna M28A/G, P29Q/R, Q30K, H58D eller Y93H hos 7 patienter.

#### HCV aminosyrapolymorfism vid baslinjen och effekt på behandlingssvar

En poolad analys av behandlingsnaiva individer och individer med behandlingserfarenhet av pegylerat interferon, ribavirin och/eller sofosbuvir som fick Maviret i kliniska fas 2- och 3-studier, utfördes för att undersöka sambandet mellan polymorfism vid baslinjen och behandlingsutfall, samt för att karaktärisera de substitutioner som ses vid virologisk svikt. Polymorfism inom aminosyrapositionerna 155, 156 och 168 i NS3 och 24, 28, 30, 31, 58, 92 och 93 i NS5A före behandling, jämfördes med referenssekvens för olika subtyper efter analys med den nya generationens sekvenseringsmetoder med en 15 % detektionsnivå. Polymorfism i NS3 vid baslinjen detekterades hos 1,1 % (9/845), 0,8 % (3/398), 1,6 % (10/613), 1,2 % (2/164), 41,9 % (13/31) och 2,9 % (1/34) av individerna infekterade med HCV genotyp 1, 2, 3, 4, 5 respektive 6. Polymorfism i NS5A vid baslinjen detekterades hos 26,8 % (225/841), 79,8 % (331/415), 22,1 % (136/615), 49,7 % (80/161), 12,9 % (4/31) och 54,1 % (20/37) av patienterna infekterade med HCV genotyp 1, 2, 3, 4, 5 respektive 6.

*Genotyp 1, 2, 4, 5 och 6:* Polymorfism vid baslinjen hos genotyp 1, 2, 4, 5 och 6 påverkade inte behandlingsutfallet.

*Genotyp 3:* För de patienter som fick den rekommenderade behandlingen (n=309) hade polymorfism i NS5A (inklusive Y93H) eller NS3 vid baslinjen ingen betydande påverkan på behandlingsutfallet. Alla patienter (15/15) med Y93H och 75 % (15/20) med A30K i NS5A vid baslinjen uppnådde SVR12. Den totala prevalensen för A30K och Y93H vid baslinjen var 6,5 % respektive 4,9 %. Möjligheten att utvärdera effekten av polymorfism i NS5A vid baslinjen var begränsad hos behandlingsnaiva patienter med cirros och behandlingserfarna individer på grund av den låga prevalensen för A30K (1,6 %, 2/128) eller Y93H (3,9 %, 5/128).

#### Korsresistens

*In vitro* data tyder på att majoriteten av de resistensförknippade substitutionerna i NS5A vid aminosyraposition 24, 28, 30, 31, 58, 92 eller 93, vilka ger resistens mot ombitasvir, daklatasvir, ledipasvir, elbasvir eller velpatasvir, förblev mottagliga för pibrentasvir. Vissa kombinationer av substitutioner i NS5A vid dessa positioner visade en minskad känslighet för pibrentasvir. Glekaprevir

var fullt aktivt mot resistensförknippade substitutioner i NS5A, medan pibrentasvir var fullt aktivt mot resistensförknippade substitutioner i NS3. Både glekaprevir och pibrentasvir var fullt aktiva mot substitutioner förknippade med resistans mot NS5B nukleotid- och icke-nukleotidhämmare.

#### Klinisk effekt och säkerhet

Tabell 7 sammanfattar de kliniska studier som gjorts med Maviret hos patienter infekterade med HCV genotyp 1, 2, 3, 4, 5 eller 6.

**Tabell 7: Kliniska prövningar med Maviret hos patienter infekterade med HCV genotyp 1, 2, 3, 4, 5 eller 6**

Genotyp (GT)	Klinisk prövning	Sammanfattning av studiedesignen
<b>TN och TE patienter utan cirros</b>		
GT1	ENDURANCE-1 <sup>a</sup>	Maviret i 8 veckor (n=351) eller 12 veckor (n=352)
	SURVEYOR-1	Maviret i 8 veckor (n=34)
GT2	ENDURANCE-2	Maviret (n=202) eller placebo (n=100) i 12 veckor
	SURVEYOR-2 <sup>b</sup>	Maviret i 8 veckor (n=199) eller 12 veckor (n=25)
GT3	ENDURANCE-3	Maviret i 8 veckor (n=157) eller 12 veckor (n=233) Sofosbuvir + daklatasvir i 12 veckor (n=115)
	SURVEYOR-2	Maviret i 8 veckor (endast TN, n=29) eller 12 veckor (n=76) eller 16 veckor (endast TE, n=22)
GT4, 5, 6	ENDURANCE-4	Maviret i 12 veckor (n=121)
	SURVEYOR-1	Maviret i 12 veckor (n=32)
	SURVEYOR-2 <sup>c</sup>	Maviret i 8 veckor (n=58)
<b>TN och TE patienter med cirros</b>		
GT1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION-1	Maviret i 12 veckor (n=146)
GT3	SURVEYOR-2 <sup>d</sup>	Maviret i 12 veckor (endast TN, n=64) eller 16 veckor (endast TE, n=51)
<b>Patienter med CKD stadie 4 och 5, med eller utan cirros</b>		
GT1-6	EXPEDITION-4	Maviret i 12 veckor (n=104)
<b>Patienter, med eller utan cirros, med erfarenhet av PI och/eller NS5A-hämmare</b>		
GT1, 4	MAGELLAN-1 <sup>e</sup>	Maviret i 12 veckor (n=66) eller 16 veckor (n=47)
<b>Patienter, med eller utan cirros, med samtidig HCV/HIV-1-infektion</b>		
GT1-6	EXPEDITION-2	Maviret i 8 veckor (n=137) eller 12 veckor (n=16)
<b>Lever- eller njurtransplanterade patienter</b>		
GT1-6	MAGELLAN-2	Maviret i 12 veckor (n=100)

TN=behandlingsnaiva, TE=behandlingserfarna (inkluderar tidigare behandling med pegIFN (eller IFN), och/eller RBV och/eller sofosbuvir), PI=proteashämmare, CKD=kronisk njursjukdom

a. Inkluderar 33 patienter med samtidig HIV-1-infektion.

b. GT2 från SURVEYOR-2 del 1 och 2 - Maviret i 8 veckor (n=54) eller 12 veckor (n=25); GT2 från SURVEYOR-2 del 4 - Maviret i 8 veckor (n=145).

c. GT3 utan cirros från SURVEYOR-2 del 1 och 2 - Maviret i 8 veckor (n=29) eller 12 veckor (n=54); GT3 utan cirros från SURVEYOR-2 del 3 - Maviret i 12 veckor (n=22) eller 16 veckor (n=22).

d. GT3 med cirros från SURVEYOR-2 del 2 - Maviret i 12 veckor (n=24) eller 16 veckor (n=4); GT3 med cirros från SURVEYOR-2 del 3 - Maviret i 12 veckor (n=40) eller 16 veckor (n=47).

e. GT1, 4 från MAGELLAN-1 del 1 - Maviret i 12 veckor (n=22); GT1, 4 från MAGELLAN-1 del 2 - Maviret i 12 veckor (n=44) eller 16 veckor (n=47).

I de kliniska prövningarna mättes serumnivåer av HCV RNA med COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV-test (version 2.0) från Roche, med en lägsta detektionsgräns (lower limit of quantification, LLOQ) på 15 IE/ml (förutom i SURVEYOR-1 och SURVEYOR-2, i vilka COBAS TaqMan Realtids-PCR med omvänt transkriptas (RT-PCR) v. 2.0 från Roche, med en LLOQ på 25 IE/ml, användes). Kvarstående virologiskt svar (SVR12), definierat som HCV RNA lägre än LLOQ, 12 veckor efter avslutad behandling, var det primära effektmåttet i alla prövningar för att bedöma antalet patienter med botad HCV-infektion.

#### *Kliniska prövningar med behandlingsnaiva eller -erfarna patienter, med eller utan cirros*

Hos de 2409 behandlade patienterna med kompenserad leversjukdom (med eller utan cirros) som var behandlingsnaiva eller behandlingserfarna av kombinationer med peginterferon, ribavirin och/eller sofosbuvir var medianåldern 53 år (intervall: 19 till 88); 73,3 % var behandlingsnaiva, 26,7 % var

behandlingserfarna av en kombination bestående av antingen sofosbuvir, ribavirin och/eller peginterferon, 40,3 % hade HCV genotyp 1, 19,8 % hade HCV genotyp 2, 27,8 % hade HCV genotyp 3, 8,1 % hade HCV genotyp 4, 3,4 % hade HCV genotyp 5-6, 13,1 % var  $\geq 65$  år, 56,6 % var män; 6,2 % var svarta, 12,3 % hade cirros; 4,3 % hade gravt nedsatt njurfunktion eller kronisk njursjukdom (end-stage renal disease), 20,0 % hade ett body mass index på minst 30 kg per m<sup>2</sup>, 7,7 % hade samtidig HIV-1-infektion och mediannivån av HCV RNA vid baslinjen var 6,2 log<sub>10</sub> IE/ml.

**Tabell 8: SVR12 hos patienter som var behandlingsnaiva eller -erfarna<sup>a</sup> av peginterferon, ribavirin och/eller sofosbuvir, infekterade med genotyp 1, 2, 4, 5 och 6 och som behandlades enligt den rekommenderade behandlingens längden (sammanslagen data från ENDURANCE-1<sup>b</sup>, -2, -4, SURVEYOR-1, -2, och EXPEDITION-1, 2<sup>b</sup> och -4)**

	Genotyp 1	Genotyp 2	Genotyp 4	Genotyp 5	Genotyp 6
<b>SVR12 hos patienter utan cirros</b>					
8 veckor	99,2 % (470/474)	98,1 % (202/206)	95,2 % (59/62)	100 % (2/2)	92,3 % (12/13)
<b>Resultat hos patienter utan SVR12</b>					
Virologisk svikt under behandling	0,2 % (1/474)	0 % (0/206)	0 % (0/60)	0 % (0/2)	0 % (0/13)
Recidiv <sup>c</sup>	0 % (0/471)	1,0 % (2/204)	0 % (0/61)	0 % (0/2)	0 % (0/13)
Övrigt <sup>d</sup>	0,6 % (3/474)	1,0 % (2/206)	4,8 % (3/62)	0 % (0/2)	7,7 % (1/13)
<b>SVR12 hos patienter med cirros</b>					
12 veckor	97,3 % (108/111)	97,2 % (35/36)	100 % (21/21)	100 % (2/2)	100 % (7/7)
<b>Resultat för patienter utan SVR12</b>					
Virologisk svikt under behandling	0 % (0/111)	0 % (0/36)	0 % (0/21)	0 % (0/2)	0 % (0/7)
Recidiv <sup>c</sup>	0,9 % (1/108)	0 % (0/35)	0 % (0/20)	0 % (0/2)	0 % (0/7)
Övrigt <sup>d</sup>	1,8 % (2/111)	2,8 % (1/36)	0 % (0/21)	0 % (0/2)	0 % (0/7)

a. Procent patienter med tidigare behandlingserfarenhet av pegIFN + ribavirin +/- sofosbuvir är 35 %, 14 %, 23 %, 0 % och 18 % för genotyp 1, 2, 4, 5 respektive 6. Inga av patienterna med GT5 var behandlingserfarna av pegIFN + ribavirin +/- sofosbuvir och 3 patienter med GT6 var behandlingserfarna av pegIFN + ribavirin +/- sofosbuvir.

b. Inkluderar totalt 142 patienter med samtidig HIV-1-infektion i ENDURANCE-1 och EXPEDITION-2 som behandlades enligt rekommenderade behandlingens längder.

c. Recidiv definieras som HCV RNA  $\geq$  LLOQ efter avslutad behandling hos de som fullföljde behandlingen.

d. Inkluderar patienter som avbröt behandlingen på grund av biverkningar, som inte kunde följas upp eller som själva valde att avsluta behandlingen.

Av de patienter med kronisk njursjukdom, infekterade med genotyp 1, 2, 4, 5 eller 6 och som inkluderades i EXPEDITION-4, uppnådde 97,8 % (91/93) SVR12 utan virologisk svikt.

#### *Patienter infekterade med genotyp 3*

Effekten av Maviret hos patienter som var behandlingsnaiva eller -erfarna av kombinationer med peginterferon, ribavirin och/eller sofosbuvir och infekterade med kronisk hepatit C, genotyp 3, demonstrerades i den kliniska prövningen ENDURANCE-3 (behandlingsnaiva utan cirros) och i den kliniska prövningen SURVEYOR-2, del 3 (patienter med eller utan cirros och/eller behandlingserfarenhet).

ENDURANCE-3 var en delvis randomiserad, öppen, aktivt kontrollerad studie med behandlingsnaiva patienter. Patienterna randomiserades (2:1) till antingen Maviret i 12 veckor eller till en kombination av sofosbuvir och daklatasvir i 12 veckor. Studien hade även en tredje arm (vilken inte var randomiserad) med Maviret i 8 veckor. SURVEYOR-2, del 3, var en öppen studie i vilken icke-cirrotiska, behandlingserfarna patienter randomiserades till 12 eller 16 veckors behandling. Studien utvärderade även effekten av Maviret hos patienter med kompenserad cirros och genotyp-3-infektion i två behandlingsarmar med behandlingens längden 12 veckor (endast behandlingsnaiva) och 16 veckor (endast behandlingserfarna). Av de behandlingserfarna patienterna hade 46 % (42/91) sviktat på en tidigare behandling med sofosbuvir.



**Tabell 9: SVR12 hos behandlingsnaiva patienter med genotyp 3-infektion utan cirros (ENDURANCE-3)**

SVR	Maviret 8 veckor N=157	Maviret 12 veckor N=233	SOF+DCV 12 veckor N=115
	94,9 % (149/157)	95,3 % (222/233)	96,5 % (111/115)
		Behandlingsskillnad -1,2 %; 95 % konfidensintervall (-5,6 % till 3,1 %)	
	Behandlingsskillnad -0,4 %; 97,5 % konfidensintervall (-5,4 % till 4,6 %)		
<b>Resultat för patienter utan SVR12</b>			
Virologisk svikt under behandling	0,6 % (1/157)	0,4 % (1/233)	0 % (0/115)
Recidiv <sup>a</sup>	3,3 % (5/150)	1,4 % (3/222)	0,9 % (1/114)
Övrigt <sup>b</sup>	1,3 % (2/157)	3,0 % (7/233)	2,6 % (3/115)

a. Recidiv definieras som HCV RNA  $\geq$  LLOQ efter avslutad behandling hos de patienter som fullföljde behandlingen.

b. Inkluderar patienter som avbröt behandlingen på grund av biverkningar, som inte kunde följas upp eller som själva valde att avsluta behandlingen.

I en poolad analys av behandlingsnaiva patienter utan cirros (där även fas 2- och 3-data ingick) utvärderades SVR12 vid förekomst av A30K vid baslinjen. Av de patienter som hade A30K vid baslinjen, uppnådde ett mindre antal patienter SVR12 efter 8 veckors behandling jämfört med 12 veckors behandling [78 % (14/18) respektive 93 % (13/14)].

**Tabell 10: SVR12 hos patienter med genotyp 3-infektion, med eller utan cirros och som behandlades enligt den rekommenderade behandlingens längd (SURVEYOR-2, del 3)**

	Behandlingsnaiva med cirros	Behandlingserfarna med eller utan cirros
	Maviret 12 veckor (N=40)	Maviret 16 veckor (N=69)
<b>SVR</b>	97,5 % (39/40)	95,7 % (66/69)
<b>Resultat för patienter utan SVR12</b>		
Virologisk svikt under behandling	0 % (0/40)	1,4 % (1/69)
Recidiv <sup>a</sup>	0 % (0/39)	2,9 % (2/68)
Övrigt <sup>b</sup>	2,5 % (1/40)	0 % (0/69)
<b>SVR per cirrosstatus</b>		
Ingen cirros	NA	95,5 % (21/22)
Cirros	97,5 % (39/40)	95,7 % (45/47)

a. Recidiv definieras som HCV RNA  $\geq$  LLOQ efter avslutad behandling hos de patienter som fullföljde behandlingen.

b. Inkluderar patienter som avbröt behandlingen på grund av biverkningar, som inte kunde följas upp eller som själva valde att avsluta behandlingen.

Av de individer med kronisk njursjukdom, infekterade med genotyp 3 och som inkluderades i EXPEDITION-4, uppnådde 100 % (11/11) SVR12.

#### *Övergripande SVR12-frekvens i de kliniska studierna på behandlingsnaiva eller behandlingserfarna patienter med eller utan cirros*

Hos behandlingsnaiva patienter (TN) eller hos patienter med behandlingserfarenhet av kombinationer med interferon, peginterferon, ribavirin och/eller sofosbuvir (TE-PRS) som behandlades enligt rekommenderad behandlingens längd, uppnådde totalt 97,5 % (1252/1284) SVR12, hos 0,3 % (4/1284) uppstod virologisk svikt under behandling och 0,9 % (11/1262) fick recidiv efter avslutad behandling.

Hos TN eller TE-PRS patienter med kompenserad cirros som behandlades enligt rekommenderad behandlingens längd uppnådde 97,0 % (288/297) SVR12 (bland dessa uppnådde 98,0 % [192/196] av TN

patienterna SVR12), hos 0,7 % (2/297) uppstod virologisk svikt under behandling och 1,0 % (3/289) fick recidiv efter avslutad behandling.

Hos TN patienter utan cirros som behandlades enligt rekommenderad behandlingstid i 8 veckor, uppnådde 97,5 % (749/768) SVR12, hos 0,1 % (1/768) uppstod virologisk svikt under behandling och 0,7 % (5/755) fick recidiv efter avslutad behandling.

Hos TE-PRS patienter utan cirros som behandlades enligt rekommenderad behandlingstid, uppnådde 98,2 % (215/219) SVR12, hos 0,5 % (1/219) uppstod virologisk svikt under behandling och 1,4 % (3/218) fick recidiv efter avslutad behandling.

Förekomsten av samtidig HIV-1-infektion påverkade inte effekten. SVR12-frekvensen hos TN eller TE-PRS patienter med samtidig HCV/HIV-1-infektion som behandlades i 8 eller 12 veckor (utan cirros respektive med kompenserad cirros) var 98,2 % (165/168) från ENDURANCE-1 och EXPEDITION-2. Hos en patient (0,6 %, 1/168) uppstod virologisk svikt under behandling, men ingen patient (0 %, 0/166) fick recidiv.

### Äldre

Kliniska prövningar med Maviret inkluderade 328 patienter i åldern 65 år och äldre (13,8 % av det totala antalet patienter). Responsfrekvensen för patienter  $\geq 65$  års ålder var i samma nivå som den för patienter  $< 65$  års ålder i de olika behandlingsgrupperna.

### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för glekaprevir/pibrentasvir i en eller flera grupper av den pediatrika populationen, från 3 år till yngre än 18 år, vid behandling av kronisk hepatit C (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

De farmakokinetiska egenskaperna för substanserna i Maviret anges i tabell 11.

**Tabell 11: Farmakokinetiska egenskaperna för substanserna i Maviret hos friska individer**

	Glekaprevir	Pibrentasvir
<b>Absorption</b>		
$T_{max}$ (h) <sup>a</sup>	5,0	5,0
Effekt av mat (relativ till fastande) <sup>b</sup>	↑ 83-163%	↑ 40-53%
<b>Distribution</b>		
% bundet till humana plasmaproteiner	97,5	>99,9
Blod-till-plasma kvoten	0,57	0,62
<b>Biotransformation</b>		
Metabolism	sekundär	ingen
<b>Eliminering</b>		
Främsta elimineringsväg	Biliär utsöndring	Biliär utsöndring
$t_{1/2}$ (timmar) vid steady-state	6 - 9	23 - 29
% av dos som utsöndras via urin <sup>c</sup>	0,7	0
% av dos som utsöndras via feces <sup>c</sup>	92,1 <sup>d</sup>	96,6
<b>Transport</b>		
Transportsubstrat	P-gp, BCRP, och OATP1B1/3	P-gp och inte exklusive BCRP

a. Medianvärde för  $T_{max}$  efter en engångsdos av glekaprevir och pibrentasvir i friska försökspersoner.

b. Medelvärde för systemisk exponering vid måltider med måttlig till hög fetthalt.

c. Administrering av [<sup>14</sup>C]glekaprevir eller [<sup>14</sup>C]pibrentasvir som engångsdos i massbalansstudier.

d. Oxidativa metaboliter eller deras biprodukter stod för 26 % av radioaktiv dos. Metaboliter av glekaprevir observerades inte i plasma.

Hos patienter med kronisk hepatit C-infektion utan cirros, var det geometriska AUC<sub>24</sub>-medelvärdet 13600 ng·h/ml för glekaprevir och 459 ng·h/ml för pibrentasvir efter 3 dagar monoterapi med antingen

glekaprevir 300 mg per dag (N=6) eller pibrentasvir 120 mg per dag (N=8) ensamt. Uppskattningar av farmakokinetiska parametrar baserat på populationsfarmakokinetiska modeller innebär i sig en osäkerhet på grund av icke-linjär förhållanden mellan dos och plasmakoncentrationer och interaktion mellan glekaprevir och pibrentasvir. Baserat på populationsfarmakokinetiska modeller för Maviret hos patienter med kronisk hepatit C-infektion, var steady-state AUC<sub>24</sub>-värdet hos patienter utan cirros (N=1804), 4800 ng·h/ml för glekaprevir respektive 1430 ng·h/ml för pibrentasvir. Hos patienter med cirros (N=280) var värdet 10500 ng·h/ml för glekaprevir och 1530 ng·h/ml för pibrentasvir. Jämfört med friska individer (N=230) var populationsestimatet för AUC<sub>24, ss</sub> jämförbart (10 % skillnad) för glekaprevir och 34 % lägre för pibrentasvir hos HCV-infekterade patienter utan cirros.

### **Linjäritet/icke-linjäritet**

AUC för glekaprevir ökade mer än dosproportionellt (1200 mg en gång dagligen gav 516 gånger högre exponering jämfört med 200 mg en gång dagligen) vilket kan vara förknippat till mättnad av upptag och effluxtransportörer.

AUC för pibrentasvir ökade mer än dosproportionellt vid doser upp till 120 mg (över 10 gånger högre exponering vid 120 mg en gång dagligen jämfört med 30 mg en gång dagligen), men visade linjär farmakokinetik vid doser  $\geq$  120 mg. Den icke-linjära exponeringsökningen < 120 mg kan vara förknippad med mättnad av effluxtransportörer.

Biotillgängligheten för pibrentasvir är 3 gånger högre vid samtidig administrering av glekaprevir jämfört med pibrentasvir ensamt. Glekaprevir påverkas till en mindre grad vid samtidig administrering av pibrentasvir.

### Farmakokinetik hos särskilda populationer

#### *Etnisk tillhörighet*

Ingen dosjustering av Maviret krävs baserat på etnisk tillhörighet.

#### *Kön/vikt*

Ingen dosjustering av Maviret krävs baserat på kön eller kroppsvikt.

#### *Klinisk studie med lever- eller njurtransplanterade patienter*

MAGELLAN-2 var en enarmad, öppen studie med 100 lever- eller njurtransplanterade patienter med HCV genotyp 1-6 utan cirros som fick Maviret i 12 veckor. Studien inkluderade patienter som var naiva för HCV-behandling eller som tidigare behandlats med kombinationer av (peg)interferon, ribavirin, och/eller sofosbuvir, med undantag för genotyp 3-infekterade patienter som alla var behandlingsnaiva.

Av de 100 patienter som behandlades, var medianåldern 60 år (intervall: 39 till 78), 57 % hade HCV genotyp 1, 13 % hade HCV genotyp 2, 24 % hade HCV genotyp 3, 4 % hade HCV genotyp 4, 2 % hade HCV genotyp 6, 75 % var män, 8 % var svarta, 66 % var naiva för HCV-behandling, ingen hade cirros och 80 % hade fibrosstadiet F0 eller F1 vid baslinjen, 80 % av patienterna var levertransplanterade och 20 % var njurtransplanterade. De immunsuppressiva medel som tilläts för samtidig användning var ciklosporin  $\leq$  100 mg/dag, takrolimus, sirolimus, everolimus, azatioprin, mykofenolsyra, prednison, och prednisolon.

Total SVR12 hos transplanterade patienter var 98,0 % (98/100). En patient uppvisade recidiv, men ingen uppvisade virologisk svikt under pågående behandling.

#### *Äldre*

Ingen dosjustering av Maviret krävs hos äldre patienter. Populationsfarmakokinetisk analys hos HCV-infekterade patienter visade att inom det åldersspann (18 till 88 år) som analyserades, hade ålder ingen klinisk relevans på exponeringen av glekaprevir eller pibrentasvir.

### *Nedsatt njurfunktion*

AUC för glekaprevir och pibrentasvir ökade med  $\leq 56$  % hos icke HCV-infekterade patienter med lätt, måttlig, grav eller kronisk njursjukdom som inte fick dialys jämfört med patienter med normal njurfunktion. AUC för glekaprevir och pibrentasvir var liknande med eller utan dialys ( $\leq 18$  % skillnad) hos dialysberoende icke HCV-infekterade patienter. I populationsfarmakokinetisk analys hos HCV-infekterade patienter, var AUC 86 % högre för glekaprevir och 54 % högre för pibrentasvir vid kronisk njurfunktion med eller utan dialys, jämfört med patienter med normal njurfunktion. Större ökning kan förväntas när obunden koncentration tas i beaktande.

Sammantaget var förändringarna i exponering för Maviret hos HCV-infekterade patienter med nedsatt njurfunktion, med eller utan dialys, inte av klinisk betydelse.

### *Nedsatt leverfunktion*

Vid klinisk dos, jämfört med icke HCV-infekterade patienter med normal leverfunktion, var AUC för glekaprevir 33 % högre hos Child-Pugh A patienter, 100 % högre hos Child-Pugh B patienter och ökade 11 gånger hos Child-Pugh C patienter. AUC för pibrentasvir var likande hos Child-Pugh A patienter, 26 % högre hos Child-Pugh B patienter och 114 % högre hos Child-Pugh C patienter. Större ökning kan förväntas när obunden koncentration tas i beaktande.

Populationsfarmakokinetisk analys visade att efter administrering av Maviret hos HCV-infekterade patienter med kompenserade cirros, var exponeringen för glekaprevir ungefär 2 gånger högre och exponeringen för pibrentasvir likande den för icke-cirrotiska HCV-infekterade patienter. Mekanismen för skillnaderna i exponering av glekaprevir hos patienter med kronisk hepatit C, med eller utan cirros, är inte känd.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Glekaprevir och pibrentasvir var inte genotoxiska i en serie av *in vitro*- eller *in vivo*-analyser, inklusive bakteriell mutagenicitet, kromosomavvikelse vid användning av lymfocyter från humant perifert blod och *in vivo* mikrokärns-tester i gnagare. Carcinogenicitetsstudier med glekaprevir och pibrentasvir har inte utförts.

Inga effekter på parning, kvinnlig eller manlig fertilitet eller tidig embryonal utveckling observerades hos gnagare vid upp till den högsta dosen som testades. Systemisk exponering (AUC) för glekaprevir och pibrentasvir var ungefär 63 respektive 102 gånger högre än exponeringen hos människor vid rekommenderad dos.

Vid reproduktionsstudier i djur sågs inga oönskade utvecklingseffekter när substanserna i Maviret administrerades separat under organogenes vid exponering upp till 53 gånger (råttor; glekaprevir) eller 51 och 1,5 gånger (möss respektive kaniner; pibrentasvir) högre än exponeringen hos människor vid rekommenderad dos av Maviret. Maternell toxicitet (anorexi, lägre kroppsvikt och lägre kroppsviktuppgång) med viss embryofetal toxicitet (ökning av postimplantationsförluster och antal resorptioner samt minskning av fostrets genomsnittliga kroppsvikt) utesluter möjligheten att utvärdera glekaprevir hos kanin vid kliniska exponeringar. Det fanns inga utvecklingseffekter med någon av substanserna i gnagare peri/postnatal utvecklingsstudier där maternell systemisk exponering (AUC) för glekaprevir och pibrentasvir var ungefär 47 respektive 74 gånger högre än exponeringen hos människor vid den rekommenderade dosen. Oförändrat glekaprevir var huvudsubstansen i mjölken hos lakterande råttor utan effekt på diande ungar. Pibrentasvir var den enda substansen som observerades i mjölk hos lakterande råttor utan effekt på diande ungar.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna

Kopovidon (Typ K 28)  
Vitamin E ( tokoferol) polyetylen glykolsuccinat  
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri  
Propylenglykolmonokaprylat (Typ II)  
Kroskarmellosnatrium  
Natriumstearylfumarat

#### Filmdragering

Hypromellos 2910 (E464)  
Laktosmonohydrat  
Titandioxid  
Makrogol 3350  
Järnoxid röd (E172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

30 månader.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC/PE/PCTFE aluminiumfolie blister förpackningar.  
Förpackning innehållande 84 (4 x 21) filmdragerade tabletter.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/17/1213/001

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 26 juli 2017

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
TYSKLAND

AbbVie Logistics B.V  
Zuiderzeelaan 53  
8017 JV Zwolle  
NEDERLÄNDERNA

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.



- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

<b>Beskrivning</b>	<b>Förfalldatum</b>
Säkerhetsstudie efter det att läkemedlet godkänts (PASS): För att utvärdera recidiv av hepatocellulärt karcinom förknippat med Maviret, ska innehavaren av godkännandet för försäljning genomföra och lämna in resultaten från en prospektiv säkerhetsstudie med data från en väldefinierad patientgrupp, i enlighet med ett överenskommet protokoll. Den slutliga studierapporten ska lämnas in senast:	Kvartal 2, 2021

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Maviret 100 mg/40 mg filmdragerade tabletter  
glekaprevir/pibrentasvir

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

En filmdragerad tablett innehåller 100 mg glekaprevir och 40 mg pibrentasvir.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktosmonohydrat. Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

filmdragerade tabletter

84 (4 x 21) filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/17/1213/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

maviret

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****INNERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Maviret 100 mg/40 mg filmdragerade tabletter  
glekaprevir/pibrentasvir

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

En filmdragerad tablett innehåller 100 mg glekaprevir och 40 mg pibrentasvir.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktosmonohydrat. Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

filmdragerade tabletter

21 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning

Ta alla 3 tabletter i 1 blister en gång dagligen med mat

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/17/1213/001

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

maviret

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Maviret 100 mg/40 mg tabletter  
glekaprevir/pibrentasvir

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

AbbVie ([logga](#))

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**



## **B. BIPACKSEDEL**

## Bipacksedel: Information till användaren

### Maviret 100 mg/40 mg filmdragerade tabletter glekaprevir/pibrentasvir

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

#### **Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

#### **I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Maviret är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Maviret
3. Hur du tar Maviret
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Maviret ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Maviret är och vad det används för**

Maviret är ett virushämmande läkemedel som används för att behandla vuxna med långvarig ("kronisk") hepatit C (en infektionssjukdom som drabbar levern, orsakad av hepatit C-viruset). Det innehåller de aktiva substanserna glekaprevir och pibrentasvir.

Maviret fungerar genom att hindra hepatit C-viruset från att föröka sig och infektera nya celler. Det gör att infektionen i kroppen läker ut.

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar Maviret**

##### **Ta inte Maviret om:**

- du är allergisk mot glekaprevir, pibrentasvir eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6 i denna bipacksedel).
- du har svåra leverproblem utöver hepatit C.
- du tar något av följande läkemedel:
  - atazanavir (mot HIV-infektion)
  - atorvastatin eller simvastatin (för att sänka kolesterolet i blodet)
  - karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, primidon (används vanligen mot epilepsi)
  - dabigatranetexilat (för att förhindra blodproppar)
  - läkemedel som innehåller etinylestradiol (såsom preventivmedel, inklusive vaginalringar och p-piller)
  - rifampicin (mot infektioner)
  - johannesört (*Hypericum perforatum*), (växtbaserat läkemedel som används mot mild depression).

Ta inte Maviret om något av ovanstående gäller dig. Om du är osäker, tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Maviret.

### Varningar och försiktighet

Tala med läkare om du har något av följande, eftersom du kan behöva kontrolleras oftare:

- leverproblem utöver hepatit C
- har eller tidigare har haft en hepatit B-virusinfektion

### Blodprover

Din läkare kommer att ta blodprover innan, under och efter din behandling med Maviret. Detta för att läkaren ska kunna avgöra om:

- du kan ta Maviret och hur länge
- din behandling har fungerat som den ska och du inte längre bär på hepatit C-virus.

### Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn och ungdomar under 18 års ålder. Användning av Maviret hos barn och ungdomar har ännu inte studerats.

### Andra läkemedel och Maviret

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

**Tala om för läkare eller apotekspersonal** innan du tar Maviret om du tar något av läkemedlen i tabellen nedan. Läkaren kan behöva ändra din dos av dessa läkemedel.

<b>Läkemedel du måste berätta för din läkare om innan du tar Maviret</b>	
<b>Läkemedel</b>	<b>Syfte med läkemedlet</b>
ciklosporin, takrolimus	för att hämma immunförsvaret
darunavir, efavirenz, lopinavir, ritonavir	mot HIV-infektion
digoxin	mot hjärtproblem
fluvastatin, lovastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin	för att sänka kolesterolet i blodet
warfarin och andra liknande läkemedel*	för att förhindra blodproppar

\*Din läkare kan behöva ta blodprov oftare för att kontrollera hur bra ditt blod kan levra sig (koagulera).

Om något av ovanstående gäller dig (eller om du är osäker), tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Maviret.

### Graviditet och preventivmedel

Effekten av Maviret under graviditet är inte känd. Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare innan du använder detta läkemedel eftersom användning av Maviret inte rekommenderas under graviditet. Preventivmedel som innehåller etinylestradiol får inte användas tillsammans med Maviret.

### Amning

Tala med läkare innan du tar Maviret om du ammar. Det är inte känt om de två substanserna som Maviret innehåller utsöndras i bröstmjolk.

### Körförmåga och användning av maskiner

Maviret förväntas inte påverka din förmåga att köra eller använda några verktyg eller maskiner.

### Maviret innehåller laktos

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

### 3. Hur du tar Maviret

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Din läkare kommer att berätta för dig hur länge du behöver ta Maviret.

#### Hur mycket du ska ta

Rekommenderad dos är tre tabletter Maviret 100 mg/40 mg som ska tas tillsammans, en gång dagligen. Tre tabletter i ett blister är den dagliga dosen.

#### Hur du tar

- Ta tabletterna tillsammans med mat.
- Svälj tabletterna hela.
- Tugga inte, krossa inte eller dela inte tabletterna eftersom det kan påverka mängden Maviret i ditt blod.

Om du kräks efter att du tagit Maviret kan det påverka mängden Maviret i ditt blod. Det kan göra att Maviret fungerar sämre.

- Om du kräks **mindre än 3 timmar** efter du tog Maviret, ta en dos till.
- Om du kräks **mer än 3 timmar** efter du tog Maviret behöver du inte ta en dos till förrän det är dags för din nästa dos.

#### Om du har tagit för stor mängd av Maviret

Om du av misstag tar mer än den rekommenderade dosen, ska du omedelbart kontakta läkare eller åka till närmaste sjukhus. Ta med läkemedelsförpackningen så att du kan visa läkaren vad du har tagit.

#### Om du har glömt att ta Maviret

Det är viktigt att du inte missar en dos av detta läkemedel.

Om du missar en dos, ta reda på hur länge sedan du senast skulle ha tagit Maviret:

- Om du upptäcker att du glömt en dos **inom 18 timmar** efter att du normalt skulle ha tagit Maviret, ta den dosen så snart som möjligt. Ta sedan nästa dos vid din vanliga tidpunkt.
- Om du upptäcker att du glömt en dos **18 timmar eller mer** efter att du normalt skulle ha tagit Maviret, vänta och ta nästa dos vid din vanliga tidpunkt. Ta inte dubbel dos (två doser för tätt inpå varandra).

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

### 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

#### Om du får någon av biverkningarna nedan, tala med läkare eller apotekspersonal:

**Mycket vanliga:** kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare

- känner dig väldigt trött
- huvudvärk

**Vanliga:** kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare

- illamående
- diarré
- känner dig svag eller orkeslös (asteni)

## Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Maviret ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blistret efter ”EXP”.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är glekaprevir och pibrentasvir. En tablett innehåller 100 mg glekaprevir och 40 mg pibrentasvir.
- Övriga innehållsämnen är:
  - Tablettkärna: kopovidon (Typ K 28), vitamin E polyetylenglykolsuccinat, vattenfri kolloidal kiseldioxid, propylenglykolmonokaprylat (typ II), kroskarmellosnatrium, natriumstearylfumarat.
  - Tablettfilmdragering: hypromellos (E464), laktosmonohydrat, titandioxid, makrogol 3350, röd järnoxid (E172).

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Maviret tabletter är rosa, avlånga och välvda på båda sidorna (bikonvexa), filmdragerade tabletter med måtten 18,8 mm x 10,0 mm och präglade med ”NXT” på ena sidan.

Maviret tabletter är förpackade i folieblister som innehåller 3 tabletter vardera. Maviret tillhandahålls i en förpackning med 84 tabletter i 4 kartonger som innehåller 21 filmdragerade tabletter vardera.

### Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

#### 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

#### Luxembourg/Luxemburg

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

**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

**Latvija**

AbbVie SIA  
Tel: +371 67605000

**Denna bipacksedel ändrades senast**

**Övriga informationskällor**

**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 Biofarmacevtska 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

**United Kingdom**

AbbVie Ltd  
Tel: +44 (0)1628 561090

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

**För att beställa en kopia av denna bipacksedel i förstorad text eller få texten uppläst, kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning.**