

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Maviret 100 mg/40 mg filmovertrukne tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mg glecaprevir og 40 mg pibrentasvir.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukket tablet indeholder 7,48 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

Lyserøde, aflange, bikonvekse, filmovertrukne tabletter på 18,8 mm x 10,0 mm, præget på den ene side med "NXT".

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Maviret er indiceret til behandling af kronisk hepatitis C-virusinfektion (HCV) hos voksne og børn fra 3 år og ældre (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandling med Maviret skal påbegyndes og overvåges af en læge med erfaring i behandling af patienter med HCV-infektion.

Dosering

Voksne, unge fra 12 år og ældre eller børn som vejer mindst 45 kg

Den anbefalede orale dosis Maviret er 300 mg/120 mg (tre 100 mg/40 mg tabletter) på samme tid én gang dagligt sammen med mad (se pkt. 5.2).

Den anbefalede behandlingsvarighed af Maviret hos patientpopulationer, der har HCV genotype 1, 2, 3, 4, 5 eller 6 og kompenseret leversygdom (med eller uden cirrose), er vist i tabel 1 og tabel 2.

Tabel 1: Anbefalet behandlingsvarighed af Maviret hos patienter, der ikke tidligere er blevet behandlet for HCV

Genotype	Anbefalet behandlingsvarighed	
	Uden cirrose	Med cirrose
GT 1, 2, 3, 4, 5, 6	8 uger	8 uger

Tabel 2: Anbefalet behandlingsvarighed af Maviret hos patienter, der tidligere har oplevet behandlingssvigt med peginterferon + ribavirin +/- sofosbuvir eller sofosbuvir + ribavirin

Genotype	Anbefalet behandlingsvarighed	
	Uden cirrose	Med cirrose
GT 1, 2, 4-6	8 uger	12 uger
GT 3	16 uger	16 uger

For patienter, der tidligere har oplevet behandlingssvigt med en NS3/4A- og/eller en NS5A -hæmmer, se pkt. 4.4.

Hvis en dosis glemmes

Hvis en patient glemmer at tage en dosis Maviret, kan den ordinerede dosis tages op til 18 timer efter det planlagte tidspunkt. Hvis der er gået mere end 18 timer siden det tidspunkt, hvor patienten normalt tager sin dosis Maviret, må den manglende dosis **ikke** tages, idet patienten skal vente til den efterfølgende dosis i henhold til doseringsplanen. Patienterne skal have at vide, at de ikke må tage en dobbeltdosis.

Ved opkastning mindre end 3 timer efter indtagelse af Maviret bør der straks tages en ekstra dosis. Ved opkastning mere end 3 timer efter indtagelse af Maviret er det ikke nødvendigt at tage en ekstra dosis.

Ældre

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos ældre patienter (se pkt. 5.1 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion uanset grad, heller ikke hos dialysepatienter (se pkt. 5.1 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh A). Maviret anbefales ikke hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B) og er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Patienter med lever- eller nyretransplantat

En 12-ugers behandlingsvarighed er blevet vurderet og anbefales til lever- eller nyre transplanterede patienter med eller uden cirrose (se pkt. 5.1). Behandling i 16 uger bør overvejes hos patienter med genotype 3, der er behandlingserfarne med peginterferon + ribavirin +/- sofosbuvir eller sofosbuvir + ribavirin.

Patienter med samtidig hiv-1-infektion

Følg doseringsanbefalingerne i tabel 1 og 2. For så vidt angår doseringsanbefalinger med hiv-antivirale stoffer, se pkt. 4.5.

Pædiatrisk population Mavirets sikkerhed og virkning hos børn under 3 år eller under 12 kg er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Maviret overtrukket granulatformulering kan anvendes til børn fra 3 år til under 12 år, som vejer fra 12 kg til mindre end 45 kg. Se produktresuméet for Maviret overtrukne granulat i brev, for doseringsvejledning baseret på kropsvægt. Eftersom lægemiddelformerne har forskellige farmakokinetiske profiler, kan der ikke veksles frit mellem tabletterne og overtrukket granulat. Det er derfor nødvendigt at gennemføre en fuld behandling med samme lægemiddelform (se pkt. 5.2).

Administration

Til oral anvendelse.

Patienterne skal have at vide, at de skal sluge tabletterne hele sammen med mad, og at de ikke må tygge, knuse eller dele tabletterne, da dette kan ændre stoffernes biotilgængelighed (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C) (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2).

Samtidig brug af atazanavir-holdige produkter, atorvastatin, simvastatin, dabigatranetexilat, ethinyløstradiol-holdige lægemidler, stærke P-gp- og CYP3A-inducere (f.eks. rifampicin, carbamazepin, prikbladet perikum (*Hypericum perforatum*), phenobarbital, phenytoin og primidon) (se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Reaktivering af hepatitis B-virus

Der er rapporteret om tilfælde af reaktivering af hepatitis B-virus (HBV), nogle med dødelig udgang, under og efter behandling med direkte virkende antivirale midler. Der bør foretages HBV-screening af alle patienter, før behandlingen igangsættes. Patienter med samtidig HBV-og HCV-infektion er i risiko for reaktivering af HBV og bør derfor overvåges og behandles i henhold til gældende kliniske retningslinjer.

Nedsat leverfunktion

Maviret anbefales ikke hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B) og er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C) (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

Patienter, der har oplevet svigt af en tidligere behandling med en NS5A- og/eller en NS3/4A-hæmmer

Genotype 1-patienter (og et meget begrænset antal genotype 4-patienter), der tidligere har oplevet svigt af behandlingsregimer, som kan give resistens mod glecaprevir/pibrentasvir, blev undersøgt i studierne MAGELLAN-1 og B16-439 (pkt. 5.1). Som forventet var risikoen for behandlingssvigt højest for dem, der var eksponeret for begge klasser. Der er ikke fastlagt en resistensalgoritme, der kan forudsige risikoen for behandlingssvigt på grundlag af *baseline*-resistens. Et almindeligt fund hos patienter, der oplevede behandlingssvigt ved fornyet behandling med glecaprevir/pibrentasvir i MAGELLAN-1, var akkumulerende dobbeltklasse-resistens. Der er ingen tilgængelige data vedrørende fornyet behandling hos patienter inficeret med genotype 2, 3, 5 eller 6. Maviret anbefales ikke til fornyet behandling hos patienter, der tidligere er blevet eksponeret for både NS3/4A- og/eller NS5A-hæmmere.

Interaktion med andre lægemidler

Samtidig administration med en række andre lægemidler frarådes; se pkt. 4.5.

Anvendelse hos patienter med diabetes

Patienter med diabetes kan opleve forbedret blodsukkerkontrol efter påbegyndelse af HCV-behandling med direkte virkende antivirale lægemidler, hvilket potentielt kan resultere i symptomatisk hypoglykæmi. Blodsukkeret hos patienter med diabetes, der påbegynder behandling med direkte virkende antivirale lægemidler, bør overvåges nøje, navnlig inden for de første 3 måneder, og patienternes diabetesmedicin bør om nødvendigt ændres. Den læge, der er ansvarlig for patientens

diabetesbehandling, bør informeres, når behandling med direkte virkende antivirale lægemidler påbegyndes.

Lactose

Maviret indeholder lactose. Må ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel Total Lactase deficiency eller glucose/galactose-malabsorption.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidler, der kan påvirkes af Maviret

Glecaprevir og pibrentasvir er hæmmere af P-glykoprotein (P-gp), brystkræftresistent protein (BCRP) og organisk aniontransporterende polypeptid (OATP) 1B1/1B3. Samtidig administration af Maviret kan øge plasmakoncentrationen af lægemidler, der er substrater for P-gp (f.eks. dabigatranetexilat, digoxin), BCRP (f.eks. rosuvastatin) eller OATP1B1/3 (f.eks. atorvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin). Se tabel 3 for specifikke anbefalinger om interaktioner med følsomme substrater for P-gp, BCRP og OATP1B1/3. For andre P-gp-, BCRP- eller OATP1B1/3-substrater kan en dosisjustering være nødvendig.

Glecaprevir og pibrentasvir er svage hæmmere af cytokrom P450 (CYP) 3A og uridylglukuronosyltransferase (UGT) 1A1 *in vivo*. Klinisk signifikante stigninger i eksponering blev ikke observeret for følsomme substrater af CYP3A (midazolam, felodipin) eller UGT1A1 (raltegravir), når disse blev givet sammen med Maviret.

Både glecaprevir og pibrentasvir hæmmer galdesalteksportpumpen (BSEP) *in vitro*.

Signifikant hæmning af CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A6, UGT1A9, UGT1A4, UGT2B7, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 eller MATE2K forventes ikke.

Patienter i behandling med vitamin K-antagonister

Da leverfunktionen kan blive påvirket ved behandling med Maviret, anbefales det at overvåge INR-værdierne tæt (international normaliseret ratio).

Andre lægemidler, der kan påvirke Maviret

Brug sammen med stærke P-gp/CYP3A-inducere

Lægemidler, som er stærke P-gp- og CYP3A-inducere (f.eks. rifampicin, carbamazepin, prikbladet perikum (*Hypericum perforatum*), phenobarbital, phenytoin eller primidon), kan reducere plasmakoncentrationen af glecaprevir eller pibrentasvir signifikant og føre til nedsat terapeutisk effekt af Maviret eller tab af virologisk respons. Anvendelse af disse lægemidler samtidig med Maviret er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Samtidig administration af Maviret og lægemidler, der er moderate P-gp/CYP3A-inducere, kan reducere plasmakoncentrationen af glecaprevir og pibrentasvir (f.eks. oxcarbazepin, eslicarbazepin, lumacaftor, crizotinib). Samtidig administration af moderate inducere anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Glecaprevir og pibrentasvir er substrater for efflukstransporterne P-gp og/eller BCRP. Glecaprevir er også et substrat for de hepatiske uptake-transportere OATP1B1/3. Det er ikke sandsynligt, at samtidig administration af Maviret og lægemidler, der hæmmer P-gp og BCRP (f.eks. ciclosporin, cobicistat,

dronedaron, itraconazol, ketoconazol, ritonavir), kan forsinke elimineringen af glecaprevir og pibrentasvir og derved øge plasmaeksposeringen for antivirale lægemidler. Lægemidler, der hæmmer OATP1B1/3 (f.eks. elvitegravir, ciclosporin, darunavir, lopinavir), øger den systemiske koncentration af glecaprevir.

Fastlagte og andre mulige lægemiddelinteraktioner

Tabel 3 viser indvirkningen på koncentrationen af Maviret og en række typiske samtidigt administrerede lægemidler baseret på mindste kvadraters gennemsnit (90 %-konfidensinterval). Pilens retning angiver ændringen i eksponeringen (C_{max} , AUC og C_{min}) for glecaprevir, pibrentasvir og det samtidigt administrerede lægemiddel \uparrow = (stigning (på over 25 %)), \downarrow = fald (på over 20 %), \leftrightarrow = ingen ændring (svarende til et fald på højst 20 % eller en stigning på højst 25 %). Listen er ikke udtømmende. Alle interaktionsstudier blev udført i voksne.

Tabel 3: Interaktioner mellem Maviret og andre lægemidler

Lægemiddel efter terapeutiske områder/mulig interaktionsmekanisme	Indvirkning på koncentrationen af lægemidlet	C_{max}	AUC	C_{min}	Kliniske kommentarer
ANGIOTENSIN II-RECEPTOR-BLOKKERE					
Losartan 50 mg enkeltdosis	\uparrow losartan	2,51 (2,00; 3,15)	1,56 (1,28; 1,89)	--	Dosisjustering er ikke nødvendig.
	\uparrow losartan carboxylsyre	2,18 (1,88; 2,53)	\leftrightarrow	--	
Valsartan 80 mg enkeltdosis (Hæmning af OATP1B1/3)	\uparrow valsartan	1,36 (1,17; 1,58)	1,31 (1,16; 1,49)	--	Dosisjustering er ikke nødvendig.
ANTIARYTMIKA					
Digoxin 0,5 mg enkeltdosis (Hæmning af P-gp)	\uparrow digoxin	1,72 (1,45; 2,04)	1,48 (1,40; 1,57)	--	Der bør udvises forsigtighed og det anbefales at foretage overvågning af den terapeutiske koncentration af digoxin.
ANTIKOAGULANTIA					
Dabigatranetexilat 150 mg enkeltdosis (Hæmning af P-gp)	\uparrow dabigatran	2,05 (1,72; 2,44)	2,38 (2,11; 2,70)	--	Samtidig administration er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
ANTIKNVULSIVA					
Carbamazepin 200 mg to gange dagligt	\downarrow glecaprevir	0,33 (0,27; 0,41)	0,34 (0,28; 0,40)	--	Samtidig administration kan medføre nedsat

(Induktion af P-gp/ CYP3A)	↓ pibrentasvir	0,50 (0,42; 0,59)	0,49 (0,43; 0,55)	--	terapeutisk effekt af Maviret og er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Phenytoin, phenobarbital, primidon	Ikke undersøgt. Forventet: ↓ glecaprevir og ↓ pibrentasvir				
ANTIBIOTIKA MED VIRKNING PÅ MYKOBAKTERIER					
Rifampicin 600 mg enkeldosis (Hæmning af OATP1B1/3)	↑ glecaprevir	6,52 (5,06; 8,41)	8,55 (7,01; 10,4)	--	Samtidig administration er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Rifampicin 600 mg én gang dagligt ^a (Induktion af P-gp/ BCRP/CYP3A)	↓ glecaprevir	0,14 (0,11; 0,19)	0,12 (0,09; 0,15)	--	
	↓ pibrentasvir	0,17 (0,14; 0,20)	0,13 (0,11; 0,15)	--	
ETHINYL-ØSTRADIOL-HOLDIGE LÆGEMIDLER					
Ethinyløstradiol (EE)/norgestimant 35 µg/250 µg én gang dagligt	↑ EE	1,31 (1,24; 1,38)	1,28 (1,23; 1,32)	1,38 (1,25; 1,52)	Samtidig administration af Maviret og ethinyløstradiolholdige lægemidler er kontraindiceret pga. risikoen for forhøjet ALAT (se pkt. 4.3). Dosisjustering er ikke nødvendigt ved brug af levonorgestrel, norethidron eller norgestimant som progestagenprævention.
	↑ 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 én gang dagligt	↑ 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)	
NATURLÆGEMIDLER					
Prikbladet perikum (<i>Hypericum perforatum</i>) (Induktion af P-gp/ CYP3A)	Ikke undersøgt. Forventet: ↓ glecaprevir og ↓ pibrentasvir				Samtidig administration kan medføre nedsat terapeutisk effekt af Maviret og er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
HIV-ANTIVIRALE MIDLER					
Atazanavir + ritonavir 300/100 mg én gang dagligt ^b	↑ glecaprevir	≥ 4,06 (3,15; 5,23)	≥ 6,53 (5,24; 8,14)	≥ 14,3 (9,85; 20,7)	Samtidig administration af atazanavir er kontraindiceret pga. risikoen for
	↑ pibrentasvir	≥ 1,29 (1,15; 1,45)	≥ 1,64 (1,48; 1,82)	≥ 2,29 (1,95; 2,68)	

					forhøjet ALAT (se pkt. 4.3).
Darunavir + ritonavir 800/100 mg én gang dagligt	↑ glecaprevir	3,09 (2,26; 4,20)	4,97 (3,62; 6,84)	8,24 (4,40; 15,4)	Samtidig administration af darunavir anbefales ikke.
	↔ pibrentasvir	↔	↔	1,66 (1,25; 2,21)	
Efavirenz/ emtricitabin/ tenofovirdisoproxi l-fumarat 600/200/300 mg én gang dagligt	↑ tenofovir	↔	1,29 (1,23- 1,35)	1,38 (1,31;1,46)	Samtidig administration med efavirenz kan medføre nedsat terapeutisk effekt af Maviret og anbefales ikke. Der forventes ingen klinisk signifikante interaktioner med tenofovirdisoproxi l-fumarat.
	Indvirkningen af efavirenz/emtricitabin/tenofovirdisoproxil-fumarat på glecaprevir og pibrentasvir blev ikke direkte kvantificeret i studiet, men glecaprevir- og pibrentasvir-eksponeringen var signifikant lavere sammenlignet med historiske kontroller.				
Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabin/ tenofoviralafenam id (Cobicistats hæmning af P-gp, BCRP og OATP; elvitegravirs hæmning af OATP)	↔ tenofovir	↔	↔	↔	Dosisjustering er ikke nødvendigt.
	↑ glecaprevir	2,50 (2,08; 3,00)	3,05 (2,55; 3,64)	4,58 (3,15; 6,65)	
	↑ pibrentasvir	↔	1,57 (1,39; 1,76)	1,89 (1,63; 2,19)	
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg to gange dagligt	↑ glecaprevir	2,55 (1,84; 3,52)	4,38 (3,02; 6,36)	18,6 (10,4; 33,5)	Samtidig administration anbefales ikke.
	↑ pibrentasvir	1,40 (1,17; 1,67)	2,46 (2,07; 2,92)	5,24 (4,18; 6,58)	
Raltegravir 400 mg to gange dagligt (Hæmning af UGT1A1)	↑ raltegravir	1,34 (0,89; 1,98)	1,47 (1,15; 1,87)	2,64 (1,42; 4,91)	Dosisjustering er ikke nødvendigt.
HCV-ANTIVIRALE MIDLER					
Sofosbuvir 400 mg enkeldosis (Hæmning af P-gp/BCRP)	↑ sofosbuvir	1,66 (1,23; 2,22)	2,25 (1,86; 2,72)	--	Dosisjustering er ikke nødvendigt.
	↑ GS-331007	↔	↔	1,85 (1,67; 2,04)	
	↔ glecaprevir	↔	↔	↔	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	↔	

HMG-CoA-REDUKTASEHÆMMERE					
Atorvastatin 10 mg én gang dagligt (Hæmning af OATP1B1/3, P- gp, BCRP, CYP3A)	↑ atorvastatin	22,0 (16,4; 29,5)	8,28 (6,06; 11,3)	--	Administration samtidig med atorvastatin og simvastatin er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Simvastatin 5 mg én gang dagligt (Hæmning af OATP1B1/3, P- gp, BCRP)	↑ simvastatin	1,99 (1,60; 2,48)	2,32 (1,93; 2,79)	--	
	↑ simvastatinsyre	10,7 (7,88; 14,6)	4,48 (3,11; 6,46)	--	
Lovastatin 10 mg én gang dagligt (Hæmning af OATP1B1/3, P- gp, BCRP)	↑ lovastatin	↔	1,70 (1,40; 2,06)	--	Samtidig brug anbefales ikke. Hvis lovastatin anvendes, bør den daglige dosis ikke overstige 20 mg, og patienten bør monitoreres.
	↑ lovastatinsyre	5,73 (4,65; 7,07)	4,10 (3,45; 4,87)	--	
Pravastatin 10 mg én gang dagligt (Hæmning af OATP1B1/3)	↑ pravastatin	2,23 (1,87; 2,65)	2,30 (1,91; 2,76)	--	Der bør udvises forsigtighed. Pravastatin-dosen bør ikke overstige 20 mg pr. dag, og rosuvastatin-dosen bør ikke overskride 5 mg dagligt.
Rosuvastatin 5 mg én gang dagligt (Hæmning af OATP1B1/3, BCRP)	↑ rosuvastatin	5,62 (4,80; 6,59)	2,15 (1,88; 2,46)	--	
Fluvastatin, pitavastatin	Ikke undersøgt. Forventet: ↑ fluvastatin og ↑ pitavastatin				Interaktion med fluvastatin og pitavastatin er sandsynligt, og det anbefales at udvise forsigtighed ved kombination. En lav dosis af statiner anbefales ved påbegyndelse af behandling med direkte virkende antivirale lægemidler.

IMMUNOSUPPRESSIVA					
Ciclosporin 100 mg enkelt dosis	↑ glecaprevir ^c	1,30 (0,95; 1,78)	1,37 (1,13; 1,66)	1,34 (1,12; 1,60)	Maviret anbefales ikke hos patienter, der skal have stabile ciclosporin-doser > 100 mg dagligt. Hvis kombinationen ikke kan undgås, kan anvendelse overvejes, hvis fordelene opvejer risikoen, og hvis der foretages tæt monitorering.
	↑ pibrentasvir	↔	↔	1,26 (1,15-1,37)	
Ciclosporin 400 mg enkelt dosis	↑ glecaprevir	4,51 (3,63; 6,05)	5,08 (4,11; 6,29)	--	
	↑ pibrentasvir	↔	1,93 (1,78; 2,09)	--	
Tacrolimus 1 mg enkelt dosis (CYP3A4- og P-gp-hæmning)	↑ tacrolimus	1,50 (1,24; 1,82)	1,45 (1,24; 1,70)	--	
	↔ glecaprevir	↔	↔	↔	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	↔	
PROTONPUMPEHÆMMERE					
Omeprazol 20 mg én gang dagligt (Øger gastrisk pH-værdi)	↓ glecaprevir	0,78 (0,60; 1,00)	0,71 (0,58; 0,86)	--	Dosisjustering er ikke nødvendig.
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Omeprazol 40 mg én gang dagligt (1 time før morgenmaden)	↓ glecaprevir	0,36 (0,21; 0,59)	0,49 (0,35; 0,68)	--	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Omeprazol 40 mg én gang dagligt (om aftenen uden mad)	↓ glecaprevir	0,54 (0,44; 0,65)	0,51 (0,45; 0,59)	--	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
VITAMIN K-ANTAGONISTER					
Vitamin K-antagonister	Ikke undersøgt.				Tæt overvågning af INR anbefales for alle vitamin K-antagonister pga. leverfunktionsændringer under behandling med Maviret.

DAA= direkte virkende antivirale midler

- a. Rifampicins indvirkning på glecaprevir og pibrentasvir 24 timer efter den seneste rifampicin-dosis.
- b. Der er rapporteret om indvirkning af atazanavir og ritonavir på den første dosis glecaprevir og pibrentasvir.
- c. HCV-smittede patienter med levertransplantat, som fik en median ciclosporin-dosis på 100 mg pr. dag havde en glecaprevir-eksponering, der var 2,4 gange højere end dem, der ikke fik ciclosporin.

Der blev gennemført yderligere undersøgelser af lægemiddelinteraktioner med følgende lægemidler, og de viste ingen klinisk signifikante interaktioner med Maviret: abacavir, amlodipin, buprenorfin, koffein, dextromethorphan, dolutegravir, emtricitabin, felodipin, lamivudin, lamotrigin, metadon, midazolam, naloxon, norethindron eller andre præventionsmidler med progestin alene, rilpivirin, tenofovirafenamid og tolbutamid.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af glecaprevir og pibrentasvir til gravide kvinder (data fra færre end 300 graviditeter).

Forsøg med glecaprevir og pibrentasvir hos rotter/mus indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår reproduktionstoksicitet. Maternel toksicitet forbundet med embryo-føtale tab er observeret hos kaniner ved brug af glecaprevir, hvorfor det ikke har været muligt at evaluere glecaprevir ved kliniske eksponeringer hos denne dyreart (se pkt. 5.3). Som forsigtighedsforanstaltning anbefales Maviret ikke under graviditet.

Amning

Det er ukendt, om glecaprevir og pibrentasvir udskilles i human mælk. De tilgængelige farmakokinetiske data fra dyreforsøg viser, at glecaprevir og pibrentasvir udskilles i mælk (se nærmere i pkt. 5.3). En risiko for det diende barn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med Maviret skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for kvinden.

Fertilitet

Der foreligger ingen humane data om glecaprevirs og/eller pibrentasvirs indvirkning på fertiliteten. Dyreforsøg med glecaprevir og pibrentasvir indikerer ingen skadelige virkninger på fertiliteten ved eksponeringer, der ligger over eksponeringen hos mennesker ved den anbefalede dosis (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Maviret påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

I samlede kliniske fase 2- og 3-studier hos voksne forsøgspersoner med genotype 1, 2, 3, 4, 5 eller 6 HCV infektion, som fik Maviret, var de hyppigst rapporterede bivirkninger (incidens $\geq 10\%$) hovedpine og træthed. Under 0,1 % af de forsøgspersoner, der blev behandlet med Maviret, fik alvorlige bivirkninger (transitorisk cerebral iskæmi). Andelen af de Maviret-behandlede forsøgspersoner, der fik seponeret behandlingen permanent på grund af bivirkninger, var 0,1 %.

Oversigt over bivirkninger

Følgende bivirkninger blev identificeret i fase 2 og 3-registreringsstudier hos HCV-smittede voksne med eller uden cirrose, der blev behandlet med Maviret i 8, 12 eller 16 uger eller gennem erfaring efter

markedsføring. Bivirkningerne er opstillet nedenfor efter systemorganklasse og hyppighed. Hyppigheden defineres som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 4: Bivirkninger, der er set ved Maviret

Hyppighed	Bivirkninger
<i>Immunsystemet</i>	
Ikke almindelig	Angioødem
<i>Nervesystemet</i>	
Meget almindelig	Hovedpine
<i>Mave-tarm-kanalen</i>	
Almindelig	Diarré, kvalme
<i>Hud og subkutane væv</i>	
Ikke kendt	Pruritus
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>	
Meget almindelig	Træthed
Almindelig	Asteni
<i>Laboratorieundersøgelser</i>	
Almindelig	Stigning i total bilirubin

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Bivirkninger hos forsøgspersoner med svært nedsat nyrefunktion, herunder forsøgspersoner i dialyse
Sikkerheden ved Maviret hos forsøgspersoner med kronisk nyresygdom (herunder forsøgspersoner i dialyse) og kronisk HCV genotype 1, 2, 3, 4, 5 eller 6 med kompenseret leversygdom (med eller uden cirrose) blev vurderet i voksne i EXPEDITION-4 (n=104) og EXPEDITION-5 (n=101). De mest almindelige bivirkninger hos forsøgspersoner med svært nedsat nyrefunktion var pruritus (17 %) og træthed (12 %) i EXPEDITION-4 og pruritus (14,9 %) i EXPEDITION-5.

Bivirkninger hos lever- eller nyretransplanterede forsøgspersoner

Sikkerheden af Maviret blev vurderet hos 100 lever- eller nyretransplanterede voksne forsøgspersoner med kronisk HCV genotype 1, 2, 3, 4, eller 6 uden cirrose (MAGELLAN-2). Den overordnede sikkerhedsprofil hos transplanterede var sammenlignelig med den, der blev set hos forsøgspersoner i fase 2 og 3 studier. Bivirkninger som hovedpine (17 %), træthed (16 %), kvalme (8 %) og kløe (7 %) blev set hos 5 % eller flere af patienterne, der fik Maviret i 12 uger.

Sikkerhed hos HCV/hiv-1-smittede personer

Den overordnede sikkerhedsprofil hos HCV/hiv-1-smittede voksne forsøgspersoner (ENDURANCE-1 og EXPEDITION-2) var sammenlignelig med det, der blev set hos HCV-monoinficerede voksne personer.

Pædiatrisk population

Sikkerheden ved Maviret hos HCV GT1-6-inficerede unge er baseret på data fra et fase 2/3 åbent studie med 47 forsøgspersoner i alderen fra 12 år til <18 år, der blev behandlet med Maviret i 8 til 16 uger (DORA del 1). De observerede bivirkninger var sammenlignelige med dem, der blev observeret i kliniske studier af Maviret hos voksne.

Forhøjet bilirubin i serum

Forhøjet total bilirubin på mindst 2 gange den øvre normalgrænse (ULN) sås hos 1,3 % af forsøgspersonerne og var forårsaget af glecaprevir-medieret hæmning af bilirubintransportere og metabolisering. Forhøjet bilirubin var asymptomatisk, forbigående og sås typisk tidligt i behandlingen. Forhøjet bilirubin var primært indirekte og var ikke forbundet med forhøjet ALAT. Direkte hyperbilirubinæmi blev indberettet hos 0,3 % af forsøgspersonerne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

De højeste dokumenterede doser, der er administreret til raske forsøgspersoner, er 1.200 mg én gang dagligt i 7 dage for glecaprevir og 600 mg én gang dagligt i 10 dage for pibrentasvir. Asymptomatisk forhøjet ALAT i serum ($> 5 \times \text{ULN}$) sås hos 1 ud af 70 raske forsøgspersoner efter multiple doser glecaprevir (700 mg eller 800 mg) én gang dagligt i ≥ 7 dage. I tilfælde af overdosering skal patienten overvåges for tegn og symptomer på toksicitet (se pkt. 4.8). Der skal straks iværksættes passende symptomatisk behandling. Glecaprevir og pibrentasvir fjernes ikke i nævneværdig grad ved hæmodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk brug, direkte virkende antivirale midler, ATC-kode: J05AP57

Virkningsmekanisme

Maviret er en fastdosiskombination af to pan-genotypiske, direkte virkende antivirale midler, glecaprevir (NS3/4A-proteasehæmmer) og pibrentasvir (NS5A-hæmmer), der er målrettet mod flere faser af den virale livscyklus ved HCV.

Glecaprevir

Glecaprevir er en pan-genotypisk hæmmer af HCV-NS3/4A-protease, der er nødvendig for proteolytisk spaltning af det HCV-kodede polyprotein (til modne former af proteinerne NS3, NS4A, NS4B, NS5A og NS5B), og som er afgørende for viral replikation.

Pibrentasvir

Pibrentasvir er en pan-genotypisk hæmmer af HCV-NS5A, der er nødvendig for viral RNA-replikation og virionsamling. Pibrentasvirs virkningsmekanisme er beskrevet ud fra antiviral aktivitet i cellekulturer og undersøgelser af lægemiddelresistens.

Antiviral aktivitet

Glecaprevirs og pibrentasvirs EC_{50} -værdier mod replikoner i fuld længde eller kimære replikoner, der koder for NS3 eller NS5A fra laboriestammer, er vist i tabel 5 .

Tabel 5. Glecaprevirs og pibrentasvirs aktivitet mod replikon-cellelinjer ved HCV genotype 1-6

HCV-undertype	Glecaprevir EC ₅₀ , nM	Pibrentasvir EC ₅₀ , nM
1a	0,85	0,0018
1b	0,94	0,0043
2a	2,2	0,0023
2b	4,6	0,0019
3a	1,9	0,0021
4a	2,8	0,0019
5a	IT	0,0014
6a	0,86	0,0028

IT = ikke tilgængelig

Glecaprevirs *in vitro*-aktivitet blev også undersøgt i en biokemisk analyse og udviste samme lave IC₅₀-værdier hos alle genotyper.

Glecaprevirs og pibrentasvirs EC₅₀-værdier mod kimære replikoner, der koder for NS3 eller NS5A fra kliniske isolater, er vist i tabel 6 .

Tabel 6. Glecaprevirs og pibrentasvirs aktivitet mod transitoriske replikoner indeholdende NS3 eller NS5A fra kliniske isolater af HCV genotype 1-6

HCV-undertype	Glecaprevir		Pibrentasvir	
	Antal kliniske isolater	Median EC ₅₀ , nM (interval)	Antal kliniske isolater	Median EC ₅₀ , nM (interval)
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	IT	IT	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	IT	IT	3	0,0007 (0,0006-0,0010)
6e	IT	IT	1	0,0008
6p	IT	IT	1	0,0005

IT = ikke tilgængelig

Resistens

I cellekultur

Aminosyresubstitutioner i NS3 eller NS5A, der er selekteret i cellekultur, eller som har betydning for klassen af hæmmere, blev fænotypisk karakteriseret i replikoner.

Substitutioner, der har betydning for klassen af HCV-proteasehæmmere ved NS3-position 36, 43, 54, 55, 56, 155, 166 eller 170, havde ingen indvirkning på aktiviteten af glecaprevir. Substitutioner ved aminosyreposition 168 i NS3 havde ingen indvirkning på genotype 2, mens visse substitutioner ved position 168 reducerede glecaprevir-følsomheden med op til 55 gange (genotype 1, 3 og 4) eller med > 100 gange (genotype 6). Nogle substitutioner ved position 156 reducerede glecaprevir-følsomheden (genotype 1-4) med > 100 gange. Substitutioner ved aminosyreposition 80 reducerede ikke glecaprevir-følsomheden, bortset fra Q80R hos genotype 3a, der reducerede glecaprevir-følsomheden med 21 gange.

Enkeltsubstitutioner, der har betydning for klassen af NS5A-hæmmere ved position 24, 28, 30, 31, 58, 92 eller 93 hos genotype 1-6, havde ingen indvirkning på aktiviteten af pibrentasvir. Specifikt hos genotype 3a havde A30K og Y93H ingen indvirkning på aktiviteten af pibrentasvir. Nogle kombinationer af substitutioner hos genotype 1a og 3a (herunder A30K+Y93H hos genotype 3a) udviste nedsat følsomhed over for pibrentasvir. I genotype 3b replikon reducerede tilstedeværelsen af naturligt forekommende polymorfier K30 og M31 hos NS5A følsomheden for pibrentasvir med 24 gange i forhold til aktiviteten af pibrentasvir i genotype 3a replikon.

I kliniske studier

Studier med behandlingsnaive og peginterferon (pegIFN)-, ribavirin(RBV)- og/eller sofosbuvir-erfarne voksne forsøgspersoner med eller uden cirrose

22 af de ca. 2.300 forsøgspersoner, der blev behandlet med Maviret i 8, 12 eller 16 uger i kliniske fase 2 og fase 3-registreringsstudier, oplevede virologisk svigt (2 med genotype 1-, 2 med genotype 2- og 18 med genotype 3-infektion).

Af de 2 forsøgspersoner med genotype 1-infektion, der oplevede virologisk svigt, havde den ene behandlingsrelateret substitution A156V i NS3 og Q30R/L31M/H58D i NS5A, og den anden havde Q30R/H58D i NS5A (mens Y93N var til stede ved *baseline* og efter behandlingen).

Hos de 2 forsøgspersoner med genotype 2-infektion sås ingen behandlingsrelaterede substitutioner i NS3 eller NS5A (M31-polymorfismen i NS5A var til stede ved *baseline* og efter behandlingen hos dem begge).

Hos 11 af de 18 forsøgspersoner med genotype 3-infektion, der blev behandlet med Maviret i 8, 12 eller 16 uger, og som oplevede virologisk svigt, sås behandlingsrelateret substitution Y56H/N, Q80K/R, A156G eller Q168L/R i NS3. A166S eller Q168R var til stede ved *baseline* og efter behandlingen hos 5 forsøgspersoner. Behandlingsrelateret NS5A-substitution M28G, A30G/K, L31F, P58T eller Y93H sås hos 16 forsøgspersoner, og 13 forsøgspersoner havde A30K (n = 9) eller Y93H (n = 5) ved *baseline* og efter behandlingen.

Studier med NS3/4A-proteasehæmmer- og/eller NS5A-hæmmer-erfarne voksne forsøgspersoner med eller uden kompenseret cirrose

10 af de 113 forsøgspersoner, der blev behandlet med Maviret i MAGELLAN- 1-studiet i 12 eller 16 uger, oplevede virologisk svigt. Hos 7 af de 10 forsøgspersoner med genotype 1-infektion, der oplevede virologisk svigt, sås behandlingsrelateret NS3-substitution V36A/M, R155K/T, A156G/T/V eller D168A/T. Hos 5 af de 10 forsøgspersoner sås kombinationer af V36M, Y56H, R155K/T eller D168A/E i NS3 ved *baseline* og efter behandlingen. Hos alle de forsøgspersoner, der havde genotype 1-infektion, og som oplevede virologisk svigt, sås en eller flere af NS5A-substitutionerne L/M28M/T/V, Q30E/G/H/K/L/R, L31M, P32-deletion, H58C/D eller Y93H ved *baseline*, idet der hos 7 af forsøgspersonerne yderligere sås behandlingsrelateret NS5A-substitution M28A/G, P29Q/R, Q30K, H58D eller Y93H på tidspunktet for behandlingssvigt.

13 af de 177 forsøgspersoner med kronisk HCV GT1-infektion (alle virologiske svigt havde GT1a-infektion), som var behandlingserfarne med NS5A-hæmmer + SOF, og fik behandling med Maviret i studie B16-439 i 12 uger (9 ud af 13) eller 16 uger (4 ud af 13), oplevede virologisk svigt.

Blandt de 13 virologiske svigt sås behandlingsrelaterede NS3-substitutioner hos 4 forsøgspersoner på tidspunktet for behandlingssvigt: A156V (n = 2) eller R155W + A156G (n = 2); 3 af disse 4 forsøgspersoner havde også Q80K ved *baseline* og på tidspunktet for behandlingssvigt. 12 af 13 virologiske svigt havde en eller flere NS5A-polymorfismer detekteret ved karakteristiske aminosyrepositioner (M28V/T, Q30E/H/N/R, L31M/V, H58D, E62D/Q eller Y93H/N) ved *baseline*, og 10 af 13 udviklede yderligere NS5A-substitutioner (M28A/S/T (n = 3), Q30N (n = 1), L31M/V (n = 2), P32del (n = 1), H58D (n = 4), E62D (n = 1)) på tidspunktet for behandlingssvigt.

Indvirkning af HCV-aminosyrepolymerfismer ved *baseline* på behandlingsrespons

Der blev gennemført en puljet analyse af behandlingsnaive og peginterferon-, ribavirin- og/eller sofosbuvir-erfarne voksne forsøgspersoner, der fik Maviret i de kliniske fase 2- og fase 3-studier, for at undersøge sammenhængen mellem polymorfismer ved *baseline* og behandlingsresultatet og for at beskrive de substitutioner, der ses efter virologisk svigt. Polymorfismer ved *baseline*, der var relateret til en undertypespecifik referencesekvens ved aminosyreposition 155, 156 og 168 i NS3 samt 24, 28, 30, 31, 58, 92 og 93 i NS5A, blev vurderet med en detektionstærskel på 15 % ved hjælp af næstegenerationssekventering. Polymorfismer i NS3 ved *baseline* blev detekteret hos 1,1 % af genotype 1-patienterne (9/845), 0,8 % af genotype 2-patienterne (3/398), 1,6 % af genotype 3-patienterne (10/613), 1,2 % af genotype 4-patienterne (2/164), 41,9 % af genotype 5-patienterne (13/31) og 2,9 % af genotype 6-patienterne (1/34). Polymorfismer i NS5A ved *baseline* blev detekteret hos 26,8 % af genotype 1-patienterne (225/841), 79,8 % af genotype 2-patienterne (331/415), 22,1 % af genotype 3-patienterne (136/615), 49,7 % af genotype 4-patienterne (80/161), 12,9 % af genotype 5-patienterne (4/31) og 54,1 % af genotype 6-patienterne (20/37).

Genotype 1, 2, 4, 5 og 6: Polymorfismer ved *baseline* hos genotype 1, 2, 4, 5 og 6 havde ingen indvirkning på behandlingsresultatet.

Genotype 3: For så vidt angår de forsøgspersoner, der fik det anbefalede regime (n = 313), havde polymorfismer i NS5A (inkl. Y93H) eller NS3 ved *baseline* ingen relevant indvirkning på behandlingsresultatet. Alle forsøgspersoner (15/15) med Y93H og 77 % (17/22) med A30K i NS5A ved *baseline* opnåede SVR12. Den overordnede forekomst af A30K og Y93H ved *baseline* var hhv. 7,0 % og 4,8 %. Muligheden for at vurdere indvirkningen af *baseline*-polymorfismer i NS5A var begrænset blandt de behandlingsnaive forsøgspersoner med cirrose og de behandlingserfarne forsøgspersoner på grund af en lav forekomst af A30K 3,0 %, 4/132) og Y93H (3,8 %, 5/132).

Krydsresistens

In vitro-data viste, at de fleste af de resistensrelaterede substitutioner i NS5A ved aminosyreposition 24, 28, 30, 31, 58, 92 eller 93, der giver resistens over for ombitasvir, daclatasvir, ledipasvir, elbasvir eller velpatasvir, bevarede følsomheden over for pibrentasvir. Nogle kombinationer af NS5A-substitutioner ved disse positioner viste reduktion i følsomheden over for pibrentasvir. Glecaprevir udviste fuld aktivitet mod resistensrelaterede substitutioner i NS5A, mens pibrentasvir bibeholdt fuld aktivitet mod resistensrelaterede substitutioner i NS3. Både glecaprevir og pibrentasvir udviste fuld aktivitet mod substitutioner relateret til resistens over for NS5B-nukleotid- og non-nukleotid-hæmmere.

Klinisk virkning og sikkerhed

Tabel 7 opsummerer fundene fra kliniske studier med Maviret hos voksne og unge forsøgspersoner med HCV genotype 1, 2, 3, 4, 5 eller 6.

Tabel 7: Kliniske studier med Maviret hos forsøgspersoner med HCV genotype 1, 2, 3, 4, 5 eller 6

Genotype (GT)	Klinisk forsøg	Oversigt over forsøgsdesign
Behandlingsnaive (BN) og PRS-behandlingserfarne (BE) forsøgspersoner uden cirrose		
GT1	ENDURANCE-1 ^a	Maviret i 8 uger (n = 351) eller 12 uger (n = 352)
	SURVEYOR-1	Maviret i 8 uger (n = 34)
GT2	ENDURANCE-2	Maviret (n = 202) eller placebo (n = 100) i 12 uger
	SURVEYOR-2 ^b	Maviret i 8 uger (n = 199) eller 12 uger (n = 25)
GT3	ENDURANCE-3	Maviret i 8 uger (n = 157) eller 12 uger (n = 233) Sofosbuvir + daclatasvir i 12 uger (n = 115)
	SURVEYOR-2	Maviret i 8 uger (kun BN, n = 29) eller 12 uger (n = 76) eller 16 uger (kun BE, n = 22)
GT4, 5, 6	ENDURANCE-4	Maviret i 12 uger (n = 121)
	ENDURANCE-5,6	Maviret i 8 uger (n=75)
	SURVEYOR-1	Maviret i 12 uger (n = 32)
	SURVEYOR-2 ^c	Maviret i 8 uger (n = 58)
GT1-6	VOYAGE-1 ^f	Maviret i 8 uger (GT1, 2, 4, 5 og 6 og GT3 BN) (n=356) eller 16 uger (GT3 kun BE) (n=6)
Behandlingsnaive (BN) og PRS-behandlingserfarne (BE) forsøgspersoner med cirrose		
GT1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION-1	Maviret i 12 uger (n = 146)
GT3	SURVEYOR-2 ^d	Maviret i 12 uger (kun BN, n = 64) eller 16 uger (kun BE, n = 51)
GT5,6	ENDURANCE-5,6	Maviret i 12 uger (n=9)
GT1-6	VOYAGE-2 ^f	Maviret i 12 uger (GT1, 2, 4, 5 og 6 og GT3 BN) (n=157) eller 16 uger (GT3 kun BE) (n=3)
GT1-6	EXPEDITION-8	Maviret i 8 uger (n = 343) (kun BN)
Forsøgspersoner med kronisk nyresygdom (CKD) i stadie 3b, 4 og 5 med eller uden cirrose		
GT1-6	EXPEDITION-4	Maviret i 12 uger (n = 104)
GT1-6	EXPEDITION-5	Maviret i 8 uger (n=84) eller 12 uger (n=13) eller 16 uger (n=4)
NS5A-hæmmer-erfarne og/eller PI-erfarne forsøgspersoner med eller uden cirrose		
GT1, 4	MAGELLAN-1 ^e	Maviret i 12 uger (n = 66) eller 16 uger (n = 47)
GT1	B16-439	Maviret i 12 uger (n = 78) eller 16 uger (n = 78) eller Maviret + RBV i 12 uger (n = 21) ^g
HCV/hiv-1-smittede personer med eller uden cirrose		
GT1-6	EXPEDITION-2	Maviret i 8 uger (n=137) eller 12 uger (n=16)
Lever- eller nyretransplanterede patienter		

GT1-6	MAGELLAN-2	Maviret i 12 uger (n=100)
Unge forsøgspersoner (12 til <18 år)		
GT1-6	DORA (del 1)	Maviret i 8 uger (n=44) eller 16 uger (n=3)

BN = behandlingsnaive, PRS-BE = behandlingserfarne (omfatter tidligere behandling med pegIFN (eller IFN) og/eller RBV og/eller sofosbuvir), PI = proteasehæmmer, CKD = kronisk nyresygdom

- a. ENDURANCE-1 omfattede 33 forsøgspersoner med samtidig hiv-1. DORA omfattede 2 forsøgspersoner med samtidig hiv-1.
- b. GT2 fra SURVEYOR-2 del 1 og 2 - Maviret i 8 uger (n = 54) eller 12 uger (n = 25); GT2 fra SURVEYOR-2 del 4 - Maviret i 8 uger (n = 145).
- c. GT3 uden cirrose fra SURVEYOR-2 del 1 og 2 - Maviret i 8 uger (n = 29) eller 12 uger (n = 54); GT3 uden cirrose fra SURVEYOR-2 del 3 - Maviret i 12 uger (n = 22) eller 16 uger (n = 22).
- d. GT3 med cirrose fra SURVEYOR-2 del 2 - Maviret i 12 uger (n = 24) eller 16 uger (n = 4); GT3 med cirrose fra SURVEYOR-2 del 3 - Maviret i 12 uger (n = 40) eller 16 uger (n = 47).
- e. GT1, 4 fra MAGELLAN-1 del 1 - Maviret i 12 uger (n = 22); GT1,4 fra MAGELLAN-1, del 2 - Maviret i 12 uger (n = 44) eller 16 uger (n = 47).
- f. VOYAGE-1 og VOYAGE-2 var asiatiske regionale studier.
- g. Maviret anbefales ikke til genbehandling hos patienter, der tidligere er blevet eksponeret for NS3/4A- og/eller NS5A-hæmmere (se pkt. 4.4).

Serumværdierne af HCV-RNA blev målt i de kliniske studier ved brug af HCV-testen Roche COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman (version 2.0) med en nedre kvantificeringsgrænse (LLOQ) på 15 IE/ml (undtagen for SURVEYOR-1 og SURVEYOR-2, der anvendte RT-PCR-analysen (Roche COBAS TaqMan real-time reverse transcriptase-PCR) v. 2.0 med en LLOQ på 25 IE/ml). Vedvarende virologisk respons (SVR12), defineret som HCV-RNA-niveauer, der ligger under LLOQ 12 uger efter behandlingsophør, var det primære effektmål i alle studierne ved vurdering af helbredelsesraten ved HCV.

Kliniske studier med behandlingsnaive eller behandlingserfarne forsøgspersoner med eller uden cirrose

Hos de 2.409 behandlede voksne forsøgspersoner, der havde kompenseret leversygdom (med eller uden cirrose), og som var behandlingsnaive eller behandlingserfarne, hvad angår kombinationer af peginterferon, ribavirin og/eller sofosbuvir, var den mediane alder 53 år (interval: 19-88); 73,3 % var behandlingsnaive, 26,7 % var behandlingserfarne, hvad angår en kombination indeholdende enten sofosbuvir, ribavirin og/eller peginterferon; 40,3 % havde HCV genotype 1; 19,8 % havde HCV genotype 2; 27,8 % havde HCV genotype 3; 8,1 % havde HCV genotype 4; 3,4 % havde HCV genotype 5-6; 13,1 % var ≥ 65 år; 56,6 % var mænd; 6,2 % var sorte; 12,3 % havde cirrose; 4,3 % havde svært nedsat nyrefunktion eller terminal nyresygdom; 20,0 % havde et BMI på mindst 30 kg pr. m²; 7,7 % var hiv-1 smittede og det mediane HCV-RNA-niveau ved *baseline* var 6,2 log₁₀ IE/ml.

Tabel 8: SVR12 hos voksne forsøgspersoner med HCV genotype 1, 2, 4, 5 og 6, der var behandlingsnaive og behandlingserfarne^a, hvad angår peginterferon, ribavirin og/eller sofosbuvir, og som fik behandling af den anbefalede varighed (samlede data fra ENDURANCE-1^b, SURVEYOR-1,2^b og -2 EXPEDITION-1, 2^b, -4 og 8)

	Genotype 1 ^a	Genotype 2	Genotype 4	Genotype 5	Genotype 6
SVR12 hos forsøgspersoner uden cirrose					
8 uger	99,2 % (470/474)	98,1 % (202/206)	95,2 % (59/62)	100 % (2/2)	92,3 % (12/13)
Resultat for patienter uden SVR12					
Virologisk svigt under behandling	0,2 % (1/474)	0 % (0/206)	0 % (0/62)	0 % (0/2)	0 % (0/13)
Recidiv ^c	0 % (0/471)	1,0 % (2/204)	0 % (0/61)	0 % (0/2)	0 % (0/13)
Andet ^d	0,6 % (3/474)	1,0 % (2/206)	4,8 % (3/62)	0 % (0/2)	7,7 % (1/13)

SVR12 hos forsøgspersoner med cirrose					
8 uger	97,8 % (226/231)	100 % (26/26)	100 % (13/13)	100 % (1/1)	100 % (9/9)
12 uger	96,8 % (30/31)	90,0 % (9/10)	100 % (8/8)	-	100 % (1/1)
Resultat for patienter uden SVR12					
Virologisk svigt under behandling	0 % (0/262)	0 % (0/36)	0 % (0/21)	0 % (0/1)	0 % (0/10)
Recidiv ^c	0,4 % (1/256)	0 % (0/35)	0 % (0/20)	0 % (0/1)	0 % (0/10)
Andet ^d	1,9 % (5/262)	2,8 % (1/36)	0 % (0/21)	0 % (0/1)	0 % (0/10)

- a. Andelen af forsøgspersoner med PRS-erfaring er hhv. 26 %, 14 %, 24 %, 0 % og 13 % for genotype 1, 2, 4, 5 og 6. Ingen af GT5-patienterne var PRS-erfarne, og 3 GT6-patienter var PRS-erfarne.
- b. Inkluderer samlet 154 forsøgspersoner, med samtidig hiv-1 i ENDURANCE-1 og EXPEDITION-2, som fik behandling af den anbefalede varighed.
- c. Recidiv defineres som HCV-RNA \geq LLOQ efter respons ved afsluttet behandling hos dem, der gennemførte behandlingen.
- d. Omfatter forsøgspersoner, der afbrød behandlingen på grund af bivirkninger, forsøgspersoner, som det ikke var muligt at følge op på, eller forsøgspersoner, som trådte ud af studiet.

Ud af de EXPEDITION-4-forsøgspersoner med HCV genotype 1, 2, 4, 5 eller 6, der havde terminal nyresygdom, opnåede 97,8 % (91/93) SVR12 uden virologisk svigt.

Klinisk studie hos forsøgspersoner med genotype 5 eller 6-infektion

ENDURANCE-5,6 var et åbent studie med 84 HCV GT5 (N = 23) eller 6-inficerede (N = 61) BN- eller BE-PRS-voksne personer. Forsøgspersoner uden cirrose fik Maviret i 8 uger, og forsøgspersoner med kompenseret cirrose fik Maviret i 12 uger. Hos 84 af de behandlede forsøgspersoner var medianalderen 59 år (interval: 24-79); 27 % havde HCV-genotype 5, 73 % havde HCV-genotype 6; 54 % var kvinder, 30 % var hvide, 68 % var asiater; 90 % var HCV BN og 11 % havde kompenseret cirrose.

Den samlede SVR12-rate var 97,6 % (82/84). SVR12-raten var 95,7 % (22/23) for GT5-inficerede forsøgspersoner og 98,4 % (60/61) for GT6-inficerede forsøgspersoner. Én BN GT5-inficeret forsøgsperson uden cirrose oplevede recidiv, og én BN GT6-inficeret forsøgsperson med kompenseret cirrose oplevede virologisk svigt under behandling.

Forsøgspersoner med genotype 1-, 2-, 4-, 5- eller 6-infektion med cirrose, der blev behandlet med Maviret i 8 uger

Sikkerheden og virkningen af Maviret givet i 8 uger til GT 1, 2, 4, 5 eller 6 behandlingsnaive voksne personer med kompenseret cirrose blev evalueret i et enkelt-arms åbent studie (EXPEDITION-8). Medianalderen for de 280 behandlede forsøgspersoner var 60 år (interval: 34 til 88); 81,8 % havde HCV genotype 1; 10 % havde HCV genotype 2; 4,6 % havde HCV genotype 4; 0,4 % havde HCV genotype 5; 3,2 % havde HCV genotype 6; 60 % var mænd; 9,6 % var sorte.

Den samlede SVR12-rate var 98,2 % (275/280). Der var ingen virologisk svigt.

Forsøgspersoner med HCV genotype 3

Mavirets virkning hos forsøgspersoner med kronisk hepatitis C genotype 3, der var behandlingsnaive eller behandlingserfarne, hvad angår kombinationer af peginterferon, ribavirin og/eller sofosbuvir, er påvist i ENDURANCE-3 (behandlingsnaive voksne uden cirrose), EXPEDITION-8 (behandlingsnaive voksne med cirrose) og SURVEYOR-2 del 3 (voksne forsøgspersoner med og uden cirrose og/eller behandlingserfaring).

ENDURANCE-3 er et åbent, delvist randomiseret, aktivkontrolleret studie med behandlingsnaive genotype 3-inficerede forsøgspersoner. Forsøgspersonerne blev randomiseret (2:1) til enten Maviret i

12 uger eller en kombination af sofosbuvir og daclatasvir i 12 uger; efterfølgende inkluderedes en tredje (ikke-randomiseret) gruppe, som fik Maviret i 8 uger. EXPEDITION-8 var et enkeltarmet, åbent studie med behandlingsnaive forsøgspersoner med kompenseret cirrose og genotype 1-, 2-, 3-, 4-, 5- eller 6-infektion, som fik Maviret i 8 uger. SURVEYOR-2 del 3 var et åbent studie, der vurderede effekten af Maviret hos behandlingserfarne genotype 3-inficerede forsøgspersoner uden cirrose og med kompenseret cirrose i 16 uger. Blandt de behandlingserfarne forsøgspersoner havde 46 % (42/91) oplevet behandlingssvigt ved et tidligere regime med sofosbuvir.

Tabel 9: SVR12 hos behandlingsnaive forsøgspersoner med HCV genotype 3 uden cirrose (ENDURANCE-3)

SVR	Maviret 8 uger N = 157	Maviret 12 uger N = 233	SOF+DCV 12 uger N = 115
	94,9 % (149/157)	95,3 % (222/233)	96,5 % (111/115)
		Behandlingsforskel -1,2 %; 95 %-konfidensinterval (-5,6 % til 3,1 %)	
	Behandlingsforskel -0,4 %; 97,5 %-konfidensinterval (-5,4 % til 4,6 %)		
Resultat for patienter uden SVR12			
Virologisk svigt under behandling	0,6 % (1/157)	0,4 % (1/233)	0 % (0/115)
Recidiv ^a	3,3 % (5/150)	1,4 % (3/222)	0,9 % (1/114)
Andet ^b	1,3 % (2/157)	3,0 % (7/233)	2,6 % (3/115)

^a Recidiv defineres som HCV-RNA \geq LLOQ efter respons ved afsluttet behandling hos dem, der gennemførte behandlingen.

^b Omfatter forsøgspersoner, der afbrød behandlingen på grund af bivirkninger, forsøgspersoner, som det ikke var muligt at følge op på, eller forsøgspersoner, som trådte ud af studiet.

I en samlet analyse af behandlingsnaive voksne patienter uden cirrose (herunder data fra fase 2 og 3), hvor SVR12 blev vurderet hos patienter med A30K ved *baseline*, blev der opnået en numerisk lavere SVR12-rate hos dem, der blev behandlet i 8 uger, end hos dem, der blev behandlet i 12 uger [78 % (14/18) vs. 93 % (13/14)].

Tabel 10: SVR12 hos forsøgspersoner med HCV genotype 3 med eller uden cirrose (SURVEYOR-2 del 3 og EXPEDITION-8)

	Behandlingsnaive med cirrose	Behandlingsnaive med cirrose	Behandlingserfarne med eller uden cirrose
	Maviret 8 uger (N = 63)	Maviret 12 uger (N = 40)	Maviret 16 uger (N = 69)
SVR	95,2 % (60/63)	97,5 % (39/40)	95,7 % (66/69)
Resultat for patienter uden SVR12			
Virologisk svigt under behandling	0 % (0/63)	0 % (0/40)	1,4 % (1/69)
Recidiv ^a	1,6 % (1/62)	0 % (0/39)	2,9 % (2/68)
Andet ^b	3,2 % (2/63)	2,5 % (1/40)	0 % (0/69)
SVR ud fra cirrostatus			
Ingen cirrose	IT	IT	95,5 % (21/22)
Cirrose	95,2 % (60/63)	97,5 % (39/40)	95,7 % (45/47)

^a Recidiv defineres som HCV-RNA \geq LLOQ efter respons ved afsluttet behandling hos dem, der gennemførte behandlingen.

^b Omfatter forsøgspersoner, der afbrød behandlingen på grund af bivirkninger, forsøgspersoner, som det ikke var muligt at følge op på, eller forsøgspersoner, som trådte ud af studiet.

Ud af de EXPEDITION-4-forsøgspersoner med HCV genotype 3, der havde terminal nyresygdom, opnåede 100 % (11/11) SVR12.

Forsøgspersoner med genotype 3b infektion

GT3b er en undertype rapporteret hos et forholdsvist lille antal HCV-inficerede patienter i Kina og nogle få lande i syd- og sydøstasien, men sjældent uden for denne region. VOYAGE-1 og VOYAGE-2 studierne blev udført i Kina, Singapore og Sydkorea i HCV genotype 1-6 voksne forsøgspersoner uden cirrose (VOYAGE-1) eller med kompenseret cirrose (VOYAGE-2), der var behandlingsnaive (BN) eller behandlingserfarne med kombinationer af interferon, peg interferon, ribavirin og/eller sofosbuvir (BE-PRS). Alle forsøgspersoner uden cirrose eller med kompenseret cirrose fik henholdsvis 8 eller 12 ugers behandling med Maviret, undtagen GT3 BE-PRS forsøgspersoner, som fik Maviret i 16 uger. De samlede SVR12-rater i VOYAGE-1 og VOYAGE-2 var henholdsvis 97,2 % (352/362) og 99,4 % (159/160).

Blandt GT3b forsøgspersoner uden cirrose blev der observeret en numerisk lavere SVR12-rate på 58,3 % (7/12) [62,5 % (5/8) for BN-forsøgspersoner og 50 % (2/4) for BE-PRS-forsøgspersoner] sammenlignet med GT3a forsøgspersoner uden cirrose (92,9 % (13/14)). Tre GT3b BN-forsøgspersoner oplevede tilbagefald, og to GT3b BE-PRS-forsøgspersoner oplevede virologisk svigt mens de var i behandling. Blandt forsøgspersoner med kompenseret cirrose var den samlede SVR12-rate for GT3b-inficerede forsøgspersoner 87,5 % (7/8) [85,7 % (6/7) for BN-forsøgspersoner og 100 % (1/1) for BE-PRS-forsøgspersoner] og 100 % (6/6) for GT3a inficerede forsøgspersoner. En GT3b BN-forsøgsperson oplevede recidiv.

Samlet SVR12 rate fra kliniske studier i behandlingsnaive eller behandlingserfarne voksne forsøgspersoner med eller uden cirrose

Blandt de forsøgspersoner, der var behandlingsnaive (TN) eller behandlingserfarne, hvad angår kombinationer af interferon, peginterferon, ribavirin og/eller sofosbuvir (TE-PRS), og som fik behandling af den anbefalede varighed, var der samlet set 97,5 % (1.395/1.431), som opnåede SVR12, mens 0,2 % (3/1.431) oplevede virologisk svigt under behandlingen, og 0,9 % (12/1.407) oplevede recidiv efter behandlingen.

I TN eller TE-PRS forsøgspersoner med kompenseret cirrose, som fik behandling af den anbefalede varighed, opnåede 97,1 % (431/444) SVR12 (heraf opnåede 97,7 % [335/343] af TN-patienter SVR12), mens 0,2 % (1/444) oplevede virologisk svigt af behandling, og 0,9 % (4/434) oplevede recidiv efter behandling.

I TN-forsøgspersoner uden cirrose, som fik behandling af den anbefalede varighed på 8 uger, opnåede 97,5 % (749/768) SVR12, mens 0,1 % (1/768) oplevede virologisk svigt under behandling og 0,7 % (5/755) oplevede recidiv efter behandling.

I TE-PRS forsøgspersoner uden cirrose, som fik behandling af den anbefalede varighed, opnåede 98,2 % (215/219) SVR12, mens 0,5 % (1/219) oplevede virologisk svigt ved behandling, og 1,4 % (3/218) oplevede recidiv efter behandling.

Samtidig tilstedeværelse af hiv-1-infektion påvirkede ikke effekten. SVR12-raten i TN eller TE-PRS HCV/hiv-1-smittede forsøgspersoner behandlet i 8 eller 12 uger (henholdsvis uden cirrose og med kompenseret cirrose) var 98,2 % (165/168) fra ENDURANCE-1 og EXPEDITION-2. En forsøgsperson oplevede virologisk svigt (0,6 %, 1/168) under behandling, og ingen forsøgspersoner oplevede tilbagefald (0 %, 0/166).

Klinisk studie hos lever- eller nyretransplanterede patienter

MAGELLAN-2 var et enkeltarmet, åbent studie med 100 HCV GT1-6 voksne lever- eller nyretransplanterede forsøgspersoner, uden cirrose, der fik Maviret i 12 uger. Undersøgelsen omfattede personer, der var HCV-behandlingsnaive eller behandlingserfarne med kombinationer af (peg) interferon, ribavirin og/eller sofosbuvir, med undtagelse af GT3-inficerede forsøgspersoner, som alle var behandlingsnaive.

Af de 100 behandlede personer var medianalderen 60 år (39 år til 78 år); 57 % havde HCV-genotype

1, 13 % havde HCV-genotype 2, 24 % havde HCV-genotype 3, 4 % havde HCV-genotype 4, 2 % havde HCV-genotype 6; 75 % var mænd; 8 % var sorte; 66 % var HCV-behandlings-naive; ingen havde cirrose, og 80 % havde en baseline fibrose tilstand på F0 eller F1; 80 % af forsøgspersonerne var levertransplanterede og 20 % nyretransplanterede. Immunosuppressiva, der blev tilladt ved samtidig administration, var ciclosporin \leq 100 mg / dag, tacrolimus, sirolimus, everolimus, azathioprin, mycophenolsyre, prednison og prednisolon.

Den samlede SVR12-rate i transplanterede forsøgspersoner var 98,0 % (98/100). Der var ét tilbagefald og intet virologisk behandlingssvigt.

Klinisk studie hos forsøgspersoner med nedsat nyrefunktion

EXPEDITION-5 var et åbent studie i 101 HCV GT1-6-smittede voksne forsøgspersoner uden cirrose eller med kompenseret cirrose og kronisk nyresygdom (CKD) stadie 3b, 4 eller 5. Forsøgspersonerne var enten behandlingsnaive eller behandlingserfarne med kombinationer af (peg-) interferon, ribavirin og / eller sofosbuvir og fik Maviret i 8, 12 eller 16 uger alt efter anbefalet behandlingsvarighed.

Af de 101 behandlede personer var medianalderen 58 år (interval 32-87); 53 % havde HCV genotype 1; 27 % havde HCV genotype 2; 15 % havde HCV genotype 3; 4% havde HCV genotype 4; 59 % var mænd; 73 % var hvide; 80 % var HCV-behandlings-naive; 13 % havde cirrose og 65 % havde en baseline fibrose tilstand på F0 eller F1; 7 % var CKD stadium 3b; 17 % var CKD stadium 4, og 76 % var CKD-stadium 5 (alle modtog dialyse); 84 forsøgspersoner modtog 8 ugers behandling, 13 forsøgspersoner modtog 12 ugers behandling, og 4 forsøgspersoner modtog 16 ugers behandling.

Den samlede SVR12 var 97 % (98/101). Der var ingen med virologisk svigt.

Varighed af vedvarende virologisk reaktion

I et langtids opfølgingsstudie (M13-576) opretholdt 99,5 % (374/376) af voksne forsøgspersoner, som havde opnået SVR12 i tidligere kliniske studier af Maviret, SVR indtil deres sidste opfølgingsbesøg (median varighed af opfølgning: 35,5 måneder): 100 %, 99,6 % og 95,8 % af de forsøgspersoner, der havde modtaget henholdsvis 8, 12 og 16 ugers Maviret-behandling. Blandt de 2 forsøgspersoner, som ikke opretholdt SVR, oplevede 1 et sent tilbagefald 390 dage efter Maviret-behandling, og den anden forsøgsperson oplevede reinfektion med en anden HCV-genotype.

Ældre

De kliniske studier med Maviret omfattede 328 patienter i alderen 65 år og derover (13,8 % af det samlede antal forsøgspersoner). Patienter \geq 65 år havde samme responsrate som patienter $<$ 65 år på tværs af behandlingsgrupperne.

Pædiatrisk population

DORA (del 1) var et åbent studie til vurdering af sikkerhed og effekt hos unge i alderen fra 12 til under 18 år, der fik Maviret 300 mg/120 mg (tre 100 mg /40 mg filmovertrukne tabletter) i 8 eller 16 uger. 47 forsøgspersoner deltog i DORA (del 1). Medianalderen var 14 år (interval: 12 år til 17 år); 79 % havde HCV-genotype 1, 6 % havde HCV-genotype 2, 9 % havde HCV-genotype 3, 6 % havde HCV-genotype 4; 55 % var kvinder; 11 % var sorte; 77 % var HCV-behandlingsnaive; 23 % var interferon behandlingserfarne; 4 % havde samtidig hiv-infektion; ingen havde cirrose; den gennemsnitlige vægt var 59 kg (interval: 32 kg til 109 kg).

Den samlede SVR12-rate var 100 % (47/47). Ingen forsøgspersoner oplevede virologisk svigt.

Se produktresuméet for Maviret granulat for kliniske studiedata fra DORA del 2 som evaluerede sikkerheden og virkningen af vægtbaseret dosering af Maviret granulat i 8, 12 eller 16 uger hos 80 børn i alderen 3 år til $<$ 12 år.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

De farmakokinetiske egenskaber ved bestanddelene i Maviret er vist i tabel 11.

Tabel 11: Farmakokinetiske egenskaber ved Mavirets bestanddele hos raske voksne forsøgspersoner

	Glecaprevir	Pibrentasvir
Absorption		
T _{max} (h) ^a	5,0	5,0
Effekten af mad (i forhold til faste) ^b	↑ 83-163 %	↑ 40-53 %
Fordeling		
Binding til humane plasmaproteiner i %	97,5	> 99,9
Blod/plasma-ratio	0,57	0,62
Biotransformation		
Biotransformation	sekundær	ingen
Elimination		
Væsentligste eliminationsvej	Biliær udskillelse	Biliær udskillelse
t _{1/2} (h) ved <i>steady-state</i>	6-9	23-29
% af dosis, der udskilles i urinen ^c	0,7	0
% af dosis, der udskilles i fæces ^c	92,1 ^d	96,6
Transport		
Substrat for transportere	P-gp, BCRP og OATP1B1/3	P-gp og BCRP ikke ekskluderet

- Median T_{max} efter enkeltdoser af glecaprevir og pibrentasvir hos raske forsøgspersoner.
- Gennemsnitlig systemisk eksponering ved måltider med moderat til højt fedtindhold.
- Enkeltdosisadministration af [¹⁴C]-glecaprevir eller [¹⁴C]-pibrentasvir i massebalancestudier.
- Oxidative metabolitter eller disses biprodukter udgjorde 26 % af den radioaktive dosis. Ingen glecaprevir-metabolitter sås i plasma.

Hos patienter med kronisk hepatitis C-infektion uden cirrose var de geometriske gennemsnitlige AUC₂₄-værdier 13.600 ng·time/ml for glecaprevir og 459 ng·time/ml for pibrentasvir efter 3 dages enkelstofsbehandling med enten glecaprevir 300 mg pr. dag (N = 6) eller pibrentasvir 120 mg pr. dag (N = 8). Estimering af de farmakokinetiske parametre ved hjælp af farmakokinetiske populationsmodeller rummer en indbygget usikkerhed på grund af dosisafhængig ikke-linearitet og krydsinteraktion mellem glecaprevir og pibrentasvir. Baseret på farmakokinetiske populationsmodeller for Maviret hos kroniske patienter med hepatitis C var *steady state* AUC₂₄-værdierne for glecaprevir og pibrentasvir hhv. 4.800 og 1.430 ng·time/ml hos forsøgspersoner uden cirrose (N = 1.804) og 10.500 og 1.530 ng·time/ml hos forsøgspersoner med cirrose (N = 280). Sammenholdt med raske forsøgspersoner (N = 230) var populationsestimater for AUC_{24, ss} for glecaprevir næsten de samme (10 % forskel) og 34 % lavere for pibrentasvir hos HCV-smittede patienter uden cirrose; AUC_{24, ss}.

Linearitet/ikke-linearitet

AUC for glecaprevir steg mere end dosisproportionalt (1.200 mg én gang dagligt medførte en 516 gange større eksponering end 200 mg én gang dagligt), hvilket kan skyldes mætning af optag og efflukstransportere.

AUC for pibrentasvir steg mere end dosisproportionalt ved doser på op til 120 mg (over 10 gange større eksponering ved 120 mg én gang dagligt end ved 30 mg én gang dagligt), mens der sås lineær farmakokinetik ved doser ≥ 120 mg. Den ikke-lineære stigning i eksponering < 120 mg kan skyldes mætning af efflukstransportere.

Pibrentasvirs biotilgængelighed ved samtidig administration af glecaprevir er 3 gange så stor som ved administration af pibrentasvir alene. Glecaprevir er påvirket i mindre grad ved samtidig administration med pibrentasvir.

Farmakokinetikken hos særlige populationer

Race/etnisk oprindelse

Dosisjustering af Maviret er ikke nødvendig ud fra race og etnisk oprindelse.

Køn/vægt

Dosisjustering af Maviret er ikke nødvendig ud fra køn og vægt ≥ 45 kg.

Ældre

Dosisjustering af Maviret er ikke nødvendig hos ældre patienter. Ved farmakokinetisk populationsanalyse hos HCV-smittede forsøgspersoner i alderen 12-88 år sås ingen aldersrelateret klinisk relevant indvirkning på eksponeringen for glecaprevir eller pibrentasvir.

Pædiatrisk population

Dosisjustering af Maviret er ikke nødvendig hos børn fra 12 år og ældre eller som vejer mindst 45 kg. Eksponering for glecaprevir og pibrentasvir hos unge i alderen fra 12 til < 18 år var sammenlignelige med voksne i fase 2/3 studier.

Maviret er tilgængelig som granulatformulering til børn i alderen $3 < 12$ år og som vejer fra 12 kg til mindre end 45 kg, og dosis er vægtbaseret. Børn, som vejer 45 kg eller mere, skal anvende tabletformuleringen. Tabletterne og det overtrukne granulat kan ikke veksles med hinanden, idet formuleringerne har forskellige farmakokinetiske profiler.

Glecaprevirs og pibrentasvirs farmakokinetik er ikke fastslået hos pædiatriske patienter < 3 år og som vejer under 12 kg.

Nedsat nyrefunktion

AUC for glecaprevir og pibrentasvir var ≤ 56 % højere hos ikke-HCV-smittede forsøgspersoner med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion eller terminal nyresygdom (uden dialyse) sammenholdt med forsøgspersoner med normal nyrefunktion. AUC for glecaprevir og pibrentasvir var næsten den samme med og uden dialyse (≤ 18 % forskel) hos dialyseafhængige ikke-HCV-smittede forsøgspersoner. Ved farmakokinetisk populationsanalyse hos HCV-smittede forsøgspersoner var AUC for glecaprevir 86 % højere og AUC for pibrentasvir 54 % højere hos forsøgspersoner med terminal nyresygdom, med eller uden dialyse, end hos forsøgspersoner med normal nyrefunktion. Større stigninger kan forventes, når koncentrationen af ubundet stof medtages.

Generelt var ændringerne i Maviret-eksponeringen hos HCV-smittede forsøgspersoner med nedsat nyrefunktion med eller uden dialyse ikke klinisk signifikante.

Nedsat leverfunktion

Ved den kliniske dosis var AUC for glecaprevir 33 % højere hos forsøgspersoner med Child-Pugh A, 100 % højere hos forsøgspersoner med Child-Pugh B og 11 gange højere hos forsøgspersoner med Child-Pugh C sammenholdt med ikke-HCV-smittede forsøgspersoner med normal leverfunktion. AUC for pibrentasvir var den samme hos forsøgspersoner med Child-Pugh A, 26 % højere hos forsøgspersoner med Child-Pugh B og 114 % højere hos forsøgspersoner med Child-Pugh C. Større stigninger kan forventes, når koncentrationen af ubundet stof medtages.

En farmakokinetisk populationsanalyse har vist, at eksponeringen for glecaprevir efter administration af Maviret hos HCV-smittede forsøgspersoner med kompenseret cirrose var dobbelt så stor som hos ikke-cirrotiske HCV-smittede forsøgspersoner, og at eksponeringen for pibrentasvir var den samme. Mekanismen for forskellene mellem glecaprevir-eksponering hos kroniske hepatitis C-patienter med eller uden cirrose kendes ikke.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Glecaprevir og pibrentasvir var ikke genotoksiske i en række af *in vitro*- og *in vivo*-analyser, der bl.a. omfattede bakteriel mutagenicitet, kromosomafvigelse i lymfocytter fra humant perifert blod og *in vivo*-analyser af mikronukleus hos gnavere. Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med glecaprevir og pibrentasvir.

Der er ikke observeret nogen påvirkning af parringsevne, kønsspecifik fertilitet eller tidlig fosterudvikling hos gnavere ved op til den højeste testede dosis. Den systemiske eksponering (AUC) for glecaprevir og pibrentasvir var hhv. ca. 63 og 102 gange højere end eksponeringen hos mennesker ved den anbefalede dosis.

I reproduktionsstudier hos dyr sås ingen uønsket indvirkning på fosterudviklingen ved separat administration af bestanddelene i Maviret under organogenesen ved eksponeringer, der var op til 53 gange (rotter; glecaprevir) eller op til 51 og 1,5 gange (hhv. mus og kaniner; pibrentasvir) eksponeringen hos mennesker ved den anbefalede dosis Maviret. Maternel toksicitet (anoreksi, lavere kropsvægt og lavere vægtforøgelse) med en vis embryo-føtal toksicitet (øget antal postimplantationstab og resorptioner samt lavere gennemsnitlig fostervægt) gjorde det ikke muligt at evaluere glecaprevir hos kaniner ved den kliniske eksponering. Der sås ingen udviklingsmæssig indvirkning ved nogen af bestanddelene hos gnavere i perinatale/postnatale udviklingsstudier, hvor den materielle systemiske eksponering (AUC) for glecaprevir og pibrentasvir var hhv. ca. 47 og 74 gange eksponeringen hos mennesker ved den anbefalede dosis. Uomdannet glecaprevir, der var den primære komponent i mælken hos diegivende rotter, havde ingen indvirkning på de diende unger. Pibrentasvir, der var den eneste komponent i mælken hos diegivende rotter, havde ingen indvirkning på de diende unger.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletkerne:

Copovidon (type K 28)
Vitamin E (tocoferol) polyethylenglycolsuccinat
Vandfri kolloid silica
Propylenglycolmonocaprylat (type II)
Croscarmellosenatrium
Natriumstearylfumarat

Filmovertræk:

Hypromellose 2910 (E464)
Lactosemonohydrat
Titaniumdioxid
Macrogol 3350
Rød jernoxid (E172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

5 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Blisterpakninger fremstillet af PVC/PE/PCTFE-aluminiumsfolie.
Pakning med 84 filmovertrukne tabletter (4 kartoner af 21 tabletter).

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/17/1213/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 26. juli 2017
Dato for seneste fornyelse :22. marts 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Maviret 50 mg/20 mg overtrukket granulat i brev

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert brev indeholder 50 mg glecaprevir og 20 mg pibrentasvir.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert brev med overtrukket granulat indeholder 26 mg lactose (som monohydrat) og 4 mg propylenglycol.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Overtrukket granulat
Lyserødt og gult granulat.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Maviret overtrukket granulat er indiceret til behandling af kronisk hepatitis C-virusinfektion (HCV) hos børn i alderen ≥ 3 år (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandling med Maviret skal påbegyndes og overvåges af en læge med erfaring i behandling af patienter med HCV-infektion.

Dosering

Børn fra 3 år til under 12 år, som vejer 12 kg til under 45 kg

Den anbefalede behandlingsvarighed af Maviret hos patientpopulationer, der har HCV genotype 1, 2, 3, 4, 5 eller 6 og kompenseret leversygdom (med eller uden cirrose), er vist i tabel 1 og tabel 2. Antal breve og dosis baseret på kropsvægt for børn er vist i tabel 3. Brevene skal tages på samme tid én gang dagligt sammen med mad.

Tabel 1: Anbefalet behandlingsvarighed af Maviret hos patienter, der ikke tidligere er blevet behandlet for HCV

Genotype	Anbefalet behandlingsvarighed	
	Uden cirrose	Med cirrose
GT 1, 2, 3, 4, 5, 6	8 uger	8 uger

Tabel 2: Anbefalet behandlingsvarighed af Maviret hos patienter, der tidligere har oplevet behandlingssvigt med peginterferon + ribavirin +/- sofosbuvir eller sofosbuvir + ribavirin

Genotype	Anbefalet behandlingsvarighed	
	Uden cirrose	Med cirrose
GT 1, 2, 4-6	8 uger	12 uger
GT 3	16 uger	16 uger

For patienter, der tidligere har oplevet behandlingssvigt med en NS3/4A- og/eller en NS5A-hæmmer, se pkt. 4.4.

Tabel 3: Anbefalet dosis for børn i alderen 3 år til under 12 år

Barnets vægt (kg)	Antal breve én gang dagligt (glecaprevir + pibrentasvir)
≥ 12 til < 20 kg	3 breve (150 mg + 60 mg)
≥ 20 til < 30 kg	4 breve (200 mg + 80 mg)
≥ 30 til < 45 kg	5 breve (250 mg + 100 mg)

Børn, der vejer 45 kg eller derover, skal tage Maviret i voksendosis. Se produktresuméet for Maviret filmovertrukne tabletter for doseringsvejledning.

Hvis en dosis glemmes

Hvis en patient glemmer at tage en dosis Maviret, kan den ordinerede dosis tages op til 18 timer efter det planlagte tidspunkt. Hvis der er gået mere end 18 timer siden det tidspunkt, hvor patienten normalt tager sin dosis Maviret, må den manglende dosis **ikke** tages, idet patienten skal vente til den efterfølgende dosis i henhold til doseringsplanen. Patienterne skal have at vide, at de ikke må tage en dobbeltdosis.

Ved opkastning mindre end 3 timer efter indtagelse af Maviret bør der straks tages en ekstra dosis. Ved opkastning mere end 3 timer efter indtagelse af Maviret er det ikke nødvendigt at tage en ekstra dosis.

Nedsat nyrefunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion uanset grad, heller ikke hos dialysepatienter (se pkt. 5.1 og 5.2).

Nedsat leverfunktion

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh A). Maviret anbefales ikke hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B) og er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Patienter med lever- eller nyretransplantat

En 12-ugers behandlingsvarighed er blevet vurderet og anbefales til lever- eller nyretransplanterede patienter med eller uden cirrose (se pkt. 5.1). Behandling i 16 uger bør overvejes hos patienter med genotype 3, der er behandlingserfarne med peginterferon + ribavirin +/- sofosbuvir eller sofosbuvir + ribavirin.

Patienter med samtidig hiv-1-infektion

Følg doseringsanbefalingerne i tabel 1 og 2. For så vidt angår doseringsanbefalinger med hiv-antivirale stoffer, se pkt. 4.5.

Pædiatrisk population

Mavirets sikkerhed og virkning hos børn under 3 år eller som vejer mindre end 12 kg er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data. Børn, der vejer 45 kg eller derover, skal tage lægemidlet i tabletform. Eftersom lægemiddelformerne har forskellige farmakokinetiske profiler, kan der ikke veksles frit mellem tabletterne og overtrukket granulat. Det er derfor nødvendigt at gennemføre en fuld behandling med samme lægemiddelform (se pkt. 5.2).

Administration

Oral anvendelse

- Patienterne skal have at vide, at de skal tage den anbefalede dosis Maviret sammen med mad én gang dagligt.
- Granulatet for den samlede daglige dosis (hele indholdet af det nødvendige antal breve, lyserødt og gult granulat) skal drysses over en lille mængde blød mad med lavt vandindhold, der kan klæbe til en ske og kan sluges uden at tygge (f.eks. jordnøddesmør, chokoladesmørepålæg med hasselnød, smøreost/blød ost, tyk marmelade eller græsk yoghurt).
- Du skal ikke bruge væsker eller madvarer, der drypper af skeen, da lægemidlet så kan blive opløst hurtigt og tabe virkning.
- Blandingen af mad og granulat skal sluges med det samme; granulatet må ikke knuses eller tygges.
- Maviret-granulat må ikke gives via enteral sonde.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C) (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2).

Samtidig brug af atazanavir-holdige produkter, atorvastatin, simvastatin, dabigatranetexilat, ethinyløstradiol-holdige lægemidler, stærke P-gp- og CYP3A-inducere (f.eks. rifampicin, carbamazepin, prikbladet perikum (*Hypericum perforatum*), phenobarbital, phenytoin og primidon) (se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Reaktivering af hepatitis B-virus

Der er rapporteret om tilfælde af reaktivering af hepatitis B-virus (HBV), nogle med dødelig udgang, under og efter behandling med direkte virkende antivirale midler. Der bør foretages HBV-screening af alle patienter, før behandlingen igangsættes. Patienter med samtidig HBV- og HCV-infektion er i risiko for reaktivering af HBV og bør derfor overvåges og behandles i henhold til gældende kliniske retningslinjer.

Nedsat leverfunktion

Maviret anbefales ikke hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B) og er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C) (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

Patienter, der har oplevet svigt af en tidligere behandling med en NS5A- og/eller en NS3/4A-hæmmer

Genotype 1-patienter (og et meget begrænset antal genotype 4-patienter), der tidligere har oplevet svigt af behandlingsregimer, som kan give resistens mod glecaprevir/pibrentasvir, blev undersøgt i studierne MAGELLAN-1 og B16-439 (pkt. 5.1). Som forventet var risikoen for behandlingssvigt højest for dem, der var eksponeret for begge klasser. Der er ikke fastlagt en resistensalgoritme, der kan

forudsige risikoen for behandlingssvigt på grundlag af *baseline*-resistens. Et almindeligt fund hos patienter, der oplevede behandlingssvigt ved fornyet behandling med glecaprevir/pibrentasvir i MAGELLAN-1, var akkumulerende dobbeltklasse-resistens. Der er ingen tilgængelige data vedrørende fornyet behandling hos patienter inficeret med genotype 2, 3, 5 eller 6. Maviret anbefales ikke til fornyet behandling hos patienter, der tidligere er blevet eksponeret for både NS3/4A- og/eller NS5A-hæmmere.

Interaktion med andre lægemidler

Samtidig administration med en række andre lægemidler frarådes; se pkt. 4.5.

Anvendelse hos patienter med diabetes

Patienter med diabetes kan opleve forbedret blodsukkerkontrol efter påbegyndelse af HCV-behandling med direkte virkende antivirale lægemidler, hvilket potentielt kan resultere i symptomatisk hypoglykæmi. Blodsukkeret hos patienter med diabetes, der påbegynder behandling med direkte virkende antivirale lægemidler, bør overvåges nøje, navnlig inden for de første 3 måneder, og patienternes diabetesmedicinering bør om nødvendigt ændres. Den læge, der er ansvarlig for patientens diabetesbehandling, bør informeres, når behandling med direkte virkende antivirale lægemidler påbegyndes.

Lactose

Maviret-granulat indeholder lactose. Må ikke anvendes til patienter med sjælden arvelig galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactose-malabsorption.

Propylenglycol

Dette lægemiddel indeholder 4 mg propylenglycol i hvert brev.

Natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. brev, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Andre lægemidler, der kan påvirkes af Maviret

Glecaprevir og pibrentasvir er hæmmere af P-glykoprotein (P-gp), brystkræftresistent protein (BCRP) og organisk aniontransporterende polypeptid (OATP) 1B1/3. Samtidig administration af Maviret kan øge plasmakoncentrationen af lægemidler, der er substrater for P-gp (f.eks. dabigatranetexilat, digoxin), BCRP (f.eks. rosuvastatin) eller OATP1B1/3 (f.eks. atorvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin). Se tabel 4 for specifikke anbefalinger om interaktioner med følsomme substrater for P-gp, BCRP og OATP1B1/3. For andre P-gp-, BCRP- eller OATP1B1/3-substrater kan en dosisjustering være nødvendig.

Glecaprevir og pibrentasvir er svage hæmmere af cytokrom P450 (CYP) 3A og uridinglukuronosyltransferase (UGT) 1A1 *in vivo*. Klinisk signifikante stigninger i eksponering blev ikke observeret for følsomme substrater af CYP3A (midazolam, felodipin) eller UGT1A1 (raltegravir), når disse blev givet sammen med Maviret.

Både glecaprevir og pibrentasvir hæmmer galdesalteksportpumpen (BSEP) *in vitro*.

Signifikant hæmning af CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A6, UGT1A9, UGT1A4, UGT2B7, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 eller MATE2K forventes ikke.

Patienter i behandling med vitamin K-antagonister

Da leverfunktionen kan blive påvirket ved behandling med Maviret, anbefales det at overvåge INR (international normaliseret ratio) -værdierne tæt.

Andre lægemidler, der kan påvirke Maviret

Brug sammen med stærke P-gp/CYP3A-inducere

Lægemidler, som er stærke P-gp- og CYP3A-inducere (f.eks. rifampicin, carbamazepin, prikbladet perikum (*Hypericum perforatum*), phenobarbital, phenytoin eller primidon), kan reducere plasmakoncentrationen af glecaprevir eller pibrentasvir signifikant og føre til nedsat terapeutisk effekt af Maviret eller tab af virologisk respons. Anvendelse af disse lægemidler samtidig med Maviret er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Samtidig administration af Maviret og lægemidler, der er moderate P-gp/CYP3A-inducere, kan reducere plasmakoncentrationen af glecaprevir og pibrentasvir (f.eks. oxcarbazepin, eslicarbazepin, lumacaftor, crizotinib). Samtidig administration af moderate inducere anbefales ikke (se pkt. 4.4).

Glecaprevir og pibrentasvir er substrater for efflukstransporterne P-gp og/eller BCRP. Glecaprevir er også et substrat for de hepatiske uptake-transportere OATP1B1/3. Det er ikke sandsynligt, at samtidig administration af Maviret og lægemidler, der hæmmer P-gp og BCRP (f.eks. ciclosporin, cobicistat, dronedaron, itraconazol, ketoconazol, ritonavir), kan forsinke elimineringen af glecaprevir og pibrentasvir og derved øge plasmaeksponeringen for de antivirale lægemidler. Lægemidler, der hæmmer OATP1B1/3 (f.eks. elvitegravir, ciclosporin, darunavir, lopinavir), øger den systemiske koncentration af glecaprevir.

Fastlagte og andre mulige lægemiddelinteraktioner

Tabel 4 viser indvirkningen på koncentrationen af Maviret og en række typiske samtidigt administrerede lægemidler baseret på mindste kvadraters gennemsnit (90 %-konfidensinterval). Pilens retning angiver ændringen i eksponeringen (C_{max} , AUC og C_{min}) for glecaprevir, pibrentasvir og det samtidigt administrerede lægemiddel (\uparrow = stigning (på over 25 %), \downarrow = fald (på over 20 %), \leftrightarrow = ingen ændring (svarende til et fald på højst 20 % eller en stigning på højst 25 %)). Listen er ikke udtømmende. Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Tabel 4: Interaktioner mellem Maviret og andre lægemidler

Lægemiddel efter terapeutiske områder/mulig interaktionsmekanisme	Indvirkning på koncentrationen af lægemidlet	C_{max}	AUC	C_{min}	Kliniske kommentarer
ANGIOTENSIN II-RECEPTOR-BLOKKERE					
Losartan 50 mg enkeltdosis	\uparrow losartan	2,51 (2,00; 3,15)	1,56 (1,28; 1,89)	--	Dosisjustering er ikke nødvendig.
	\uparrow losartan carboxylsyre	2,18 (1,88; 2,53)	\leftrightarrow	--	
Valsartan 80 mg enkeltdosis (Hæmning af OATP1B1/3)	\uparrow valsartan	1,36 (1,17; 1,58)	1,31 (1,16; 1,49)	--	Dosisjustering er ikke nødvendig.

ANTIARYTMIKA					
Digoxin 0,5 mg enkeltdosis (Hæmning af P-gp)	↑ digoxin	1,72 (1,45; 2,04)	1,48 (1,40; 1,57)	--	Der bør udvises forsigtighed, og det anbefales at foretage overvågning af den terapeutiske koncentration af digoxin.
ANTIKOAGULANTIA					
Dabigatranetexilat 150 mg enkeltdosis (Hæmning af P-gp)	↑ dabigatran	2,05 (1,72; 2,44)	2,38 (2,11; 2,70)	--	Samtidig administration er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
ANTIKNVULSIVA					
Carbamazepin 200 mg to gange dagligt (Induktion af P-gp/CYP3A)	↓ glecaprevir	0,33 (0,27; 0,41)	0,34 (0,28; 0,40)	--	Samtidig administration kan medføre nedsat terapeutisk effekt af Maviret og er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
	↓ pibrentasvir	0,50 (0,42; 0,59)	0,49 (0,43; 0,55)	--	
Phenytoin, phenobarbital, primidon	Ikke undersøgt. Forventet: ↓ glecaprevir og ↓ pibrentasvir				
ANTIBIOTIKA MED VIRKNING PÅ MYKOBAKTERIER					
Rifampicin 600 mg enkeltdosis (Hæmning af OATP1B1/3)	↑ glecaprevir	6,52 (5,06; 8,41)	8,55 (7,01; 10,4)	--	Samtidig administration er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Rifampicin 600 mg én gang dagligt ^a (Induktion af P-gp/BCRP/CYP3A)	↓ glecaprevir	0,14 (0,11; 0,19)	0,12 (0,09; 0,15)	--	
	↓ pibrentasvir	0,17 (0,14; 0,20)	0,13 (0,11; 0,15)	--	
ETHINYL-ØSTRADIOL-HOLDIGE LÆGEMIDLER					
Ethinyløstradiol (EE)/norgestimant 35 µg/250 µg én gang dagligt	↑ EE	1,31 (1,24; 1,38)	1,28 (1,23; 1,32)	1,38 (1,25; 1,52)	Samtidig administration af Maviret og ethinyløstradiolholdige lægemidler er kontraindiceret pga. risikoen for forhøjet ALAT (se pkt. 4.3). Dosisjustering er ikke nødvendigt ved brug af levonorgestrel, norethindron eller norgestimant som progestagenprævention.
	↑ 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 én gang dagligt	↑ 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)	

NATURLÆGEMIDLER					
Prikbladet perikum (<i>Hypericum perforatum</i>) (Induktion af P-gp/CYP3A)	Ikke undersøgt. Forventet: ↓ glecaprevir og ↓ pibrentasvir				Samtidig administration kan medføre nedsat terapeutisk effekt af Maviret og er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
HIV-ANTIVIRALE MIDLER					
Atazanavir + ritonavir 300/100 mg én gang dagligt ^b	↑ glecaprevir	≥ 4,06 (3,15; 5,23)	≥ 6,53 (5,24; 8,14)	≥ 14,3 (9,85; 20,7)	Samtidig administration af atazanavir er kontraindiceret pga. risikoen for forhøjet ALAT (se pkt. 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 gang dagligt	↑ glecaprevir	3,09 (2,26; 4,20)	4,97 (3,62; 6,84)	8,24 (4,40; 15,4)	Samtidig administration af darunavir anbefales ikke.
	↔ pibrentasvir	↔	↔	1,66 (1,25; 2,21)	
Efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil-fumarat 600/200/300 mg én gang dagligt	↑ tenofovir	↔	1,29 (1,23; 1,35)	1,38 (1,31; 1,46)	Samtidig administration med efavirenz kan medføre nedsat terapeutisk effekt af Maviret og anbefales ikke. Der forventes ingen klinisk signifikante interaktioner med tenofovir-disoproxil-fumarat.
	Indvirkningen af efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproxil-fumarat på glecaprevir og pibrentasvir blev ikke direkte kvantificeret i studiet, men glecaprevir- og pibrentasvir-eksponeringen var signifikant lavere sammenlignet med historiske kontroller.				
Elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofovirafenamid (Cobicistat hæmning af P-gp, BCRP og OATP; elvitegravirs hæmning af OATP)	↔ tenofovir	↔	↔	↔	Dosisjustering er ikke nødvendig.
	↑ glecaprevir	2,50 (2,08; 3,00)	3,05 (2,55; 3,64)	4,58 (3,15; 6,65)	
	↑ pibrentasvir	↔	1,57 (1,39; 1,76)	1,89 (1,63; 2,19)	
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg to gange dagligt	↑ glecaprevir	2,55 (1,84; 3,52)	4,38 (3,02; 6,36)	18,6 (10,4; 33,5)	Samtidig administration frarådes.
	↑ pibrentasvir	1,40 (1,17; 1,67)	2,46 (2,07; 2,92)	5,24 (4,18; 6,58)	
Raltegravir 400 mg to gange dagligt (Hæmning af UGT1A1)	↑ raltegravir	1,34 (0,89; 1,98)	1,47 (1,15; 1,87)	2,64 (1,42; 4,91)	Dosisjustering er ikke nødvendig.
HCV-ANTIVIRALE MIDLER					
Sofosbuvir 400 mg enkeltdosis	↑ sofosbuvir	1,66 (1,23; 2,22)	2,25 (1,86; 2,72)	--	Dosisjustering er ikke nødvendig.
	↑ GS-331007	↔	↔	1,85 (1,67; 2,04)	

(Hæmning af P-gp/BCRP)	↔ glecaprevir	↔	↔	↔	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	↔	
HMG-CoA-REDUKTASEHÆMMERE					
Atorvastatin 10 mg én gang dagligt (Hæmning af OATP1B1/3, P-gp, BCRP, CYP3A)	↑ atorvastatin	22,0 (16,4; 29,5)	8,28 (6,06; 11,3)	--	Administration samtidig med atorvastatin og simvastatin er kontraindiceret (se pkt. 4.3).
Simvastatin 5 mg én gang dagligt (Hæmning af OATP1B1/3, P-gp, BCRP)	↑ simvastatin	1,99 (1,60; 2,48)	2,32 (1,93; 2,79)	--	
	↑ simvastatinsyre	10,7 (7,88; 14,6)	4,48 (3,11; 6,46)	--	
Lovastatin 10 mg én gang dagligt (Hæmning af OATP1B1/3, P-gp, BCRP)	↑ lovastatin	↔	1,70 (1,40; 2,06)	--	Samtidig administration frarådes. Hvis lovastatin anvendes, bør den daglige dosis ikke overstige 20 mg, og patienten bør monitoreres.
	↑ lovastatinsyre	5,73 (4,65; 7,07)	4,10 (3,45; 4,87)	--	
Pravastatin 10 mg én gang dagligt (Hæmning af OATP1B1/3)	↑ pravastatin	2,23 (1,87; 2,65)	2,30 (1,91; 2,76)	--	Der bør udvises forsigtighed. Pravastatin-dosen bør ikke overstige 20 mg pr. dag, og rosuvastatin-dosen bør ikke overskride 5 mg dagligt.
Rosuvastatin 5 mg én gang dagligt (Hæmning af OATP1B1/3, BCRP)	↑ rosuvastatin	5,62 (4,80; 6,59)	2,15 (1,88; 2,46)	--	
Fluvastatin, pitavastatin	Ikke undersøgt. Forventet: ↑ fluvastatin og ↑ pitavastatin				Interaktion med fluvastatin og pitavastatin er sandsynligt, og det anbefales at udvise forsigtighed ved kombination. En lav dosis af statiner anbefales ved påbegyndelse af behandling med direkte virkende antivirale lægemidler.

IMMUNOSUPPRESSIVA					
Ciclosporin 100 mg enkeltdosis	↑ glecaprevir	1,30 (0,95; 1,78)	1,37 (1,13; 1,66)	1,34 (1,12; 1,60)	Maviret anbefales ikke hos patienter, der skal have stabile ciclosporin-doser > 100 mg dagligt. Hvis kombinationen ikke kan undgås, kan anvendelse overvejes, hvis fordelene opvejer risikoen, og hvis der foretages tæt monitorering.
	↑ pibrentasvir	↔	↔	1,26 (1,15; 1,37)	
Ciclosporin 400 mg enkeltdosis	↑ glecaprevir	4,51 (3,63; 6,05)	5,08 (4,11; 6,29)	--	
	↑ pibrentasvir	↔	1,93 (1,78; 2,09)	--	
Tacrolimus 1 mg enkeltdosis (CYP3A4- og P-gp-hæmning)	↑ tacrolimus	1,50 (1,24; 1,82)	1,45 (1,24; 1,70)	--	
	↔ glecaprevir	↔	↔	↔	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	↔	
PROTONPUMPEHÆMMERE					
Omeprazol 20 mg én gang dagligt (Øger gastrisk pH-værdi)	↓ glecaprevir	0,78 (0,60; 1,00)	0,71 (0,58; 0,86)	--	Dosisjustering er ikke nødvendig.
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Omeprazol 40 mg én gang dagligt (1 time før morgenmaden)	↓ glecaprevir	0,36 (0,21; 0,59)	0,49 (0,35; 0,68)	--	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Omeprazol 40 mg én gang dagligt (om aftenen uden mad)	↓ glecaprevir	0,54 (0,44; 0,65)	0,51 (0,45; 0,59)	--	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
VITAMIN K-ANTAGONISTER					
Vitamin K-antagonister	Ikke undersøgt.				Tæt overvågning af INR anbefales for alle vitamin K-antagonister pga. leverfunktionsændringer under behandling med Maviret.

DAA = direkte virkende antivirale midler

a. Rifampicins indvirkning på glecaprevir og pibrentasvir 24 timer efter den seneste rifampicin-dosis.

- b. Der er rapporteret om indvirkning af atazanavir og ritonavir på den første dosis glecaprevir og pibrentasvir.
- c. HCV-smittede patienter med levertransplantat, som fik en median ciclosporin-dosis på 100 mg pr. dag havde en glecaprevir-eksponering, der var 2,4 gange højere end dem, der ikke fik ciclosporin.

Der blev gennemført yderligere undersøgelser af lægemiddelinteraktioner med følgende lægemidler, og de viste ingen klinisk signifikante interaktioner med Maviret: abacavir, amlodipin, buprenorfin, koffein, dextromethorphan, dolutegravir, emtricitabin, felodipin, lamivudin, lamotrigin, metadon, midazolam, naloxon, norethindron eller andre præventionsmidler med progestin alene, rilpivirin, tenofovirafenamid og tolbutamid.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data (mindre end 300 gravide forsøgspersoner) fra anvendelse af glecaprevir og pibrentasvir til gravide kvinder.

Dyreforsøg med glecaprevir og pibrentasvir hos rotter/mus indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet. Maternel toksicitet forbundet med embryo-føtale tab er observeret hos kaniner ved brug af glecaprevir, hvorfor det ikke har været muligt at evaluere glecaprevir ved kliniske eksponeringer hos denne dyreart (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld bør Maviret undgås under graviditeten.

Amning

Det er ukendt, om glecaprevir og pibrentasvir udskilles i human mælk. De tilgængelige farmakokinetiske data fra dyreforsøg viser, at glecaprevir og pibrentasvir udskilles i mælk (se nærmere i pkt. 5.3). En risiko for det diende barn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med Maviret skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for kvinden.

Fertilitet

Der foreligger ingen humane data om glecaprevirs og/eller pibrentasvirs indvirkning på fertiliteten. Dyreforsøg med glecaprevir og pibrentasvir indikerer ingen skadelige virkninger på fertiliteten ved eksponeringer, der ligger over eksponeringen hos mennesker ved den anbefalede dosis (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Maviret påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

I samlede kliniske fase 2- og 3-studier med voksne forsøgspersoner med genotype 1, 2, 3, 4, 5 eller 6 HCV-infektion, der fik Maviret, var de hyppigst rapporterede bivirkninger (incidens $\geq 10\%$) hovedpine og træthed. Under 0,1 % af de forsøgspersoner, der blev behandlet med Maviret, fik alvorlige bivirkninger (transitorisk cerebral iskæmi). Andelen af de Maviret-behandlede forsøgspersoner, der fik seponeret behandlingen permanent på grund af bivirkninger, var 0,1 %.

Oversigt over bivirkninger

Følgende bivirkninger blev identificeret i fase 2 og fase 3-registreringsstudier med HCV-smittede voksne med eller uden cirrose, der blev behandlet med Maviret i 8, 12 eller 16 uger, eller gennem erfaringer efter markedsføring. Bivirkningerne er opstillet nedenfor efter systemorganklasse og

hyppighed. Hyppigheden defineres som følger: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 5: Bivirkninger, der er set ved Maviret

Hyppighed	Bivirkninger
<i>Immunsystemet</i>	
Ikke almindelig	Angioødem
<i>Nervesystemet</i>	
Meget almindelig	Hovedpine
<i>Mave-tarm-kanalen</i>	
Almindelig	Diarré, kvalme
<i>Hud og subkutane væv</i>	
Ikke kendt	Pruritus
<i>Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet</i>	
Meget almindelig	Træthed
Almindelig	Asteni
<i>Laboratorieundersøgelser</i>	
Almindelig	Stigning i total bilirubin

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Bivirkninger hos forsøgspersoner med svært nedsat nyrefunktion, herunder forsøgspersoner i dialyse
Sikkerheden ved Maviret hos forsøgspersoner med kronisk nyresygdom, herunder forsøgspersoner i dialyse) og kronisk HCV genotype 1, 2, 3, 4, 5 eller 6 med kompenseret leversygdom (med eller uden cirrose) blev vurderet hos voksne i EXPEDITION-4 (n = 104) og EXPEDITION-5 (n = 101). De mest almindelige bivirkninger hos forsøgspersoner med svært nedsat nyrefunktion var pruritus (17 %) og træthed (12 %) i EXPEDITION-4 og pruritus (14,9 %) i EXPEDITION-5.

Bivirkninger hos lever- eller nyretransplanterede forsøgspersoner

Sikkerheden af Maviret blev vurderet hos 100 voksne lever- eller nyretransplanterede forsøgspersoner med kronisk HCV genotype 1, 2, 3, 4 eller 6 uden cirrose (MAGELLAN-2). Den overordnede sikkerhedsprofil hos transplanterede var sammenlignelig med den, der blev set hos forsøgspersoner i fase 2- og 3-studier. Bivirkninger som hovedpine (17 %), træthed (16 %), kvalme (8 %) og pruritus (7 %) blev set hos 5 % eller flere af patienterne, der fik Maviret i 12 uger.

Sikkerhed hos HCV/hiv-1-smittede personer

Den overordnede sikkerhedsprofil hos HCV/hiv-1-smittede voksne forsøgspersoner (ENDURANCE-1 og EXPEDITION-2) var sammenlignelig med det, der blev set hos HCV-monoinficerede voksne forsøgspersoner.

Pædiatrisk population

Sikkerheden ved Maviret hos HCV GT1-6-smittede unge er baseret på data fra et fase 2/3 åbent studie med 47 forsøgspersoner i alderen fra 12 år til < 18 år, der blev behandlet med Maviret-tabletter i 8 til 16 uger (DORA del 1). De observerede bivirkninger var sammenlignelige med dem, der blev observeret i kliniske studier af Maviret hos voksne.

Sikkerheden ved Maviret hos HCV GT1-6-smittede børn i alderen 3 år til under 12 år er baseret på data fra et fase 2/3 åbent studie med 80 forsøgspersoner i alderen fra 3 år til < 12 år, der blev behandlet med vægtbaseret Maviret overtrukket granulat i 8, 12 eller 16 uger (DORA del 2). Det observerede mønster for bivirkninger var sammenligneligt med det, der blev observeret i kliniske studier af Maviret filmovertrukne tabletter hos unge og voksne. Diarré, kvalme og opkastning forekom ved en lidt højere hyppighed hos pædiatriske forsøgspersoner sammenlignet med unge (hhv. 3,8 % kontra 0 %, 3,8 % kontra 0 % og 7,5 % kontra 2,1 %).

Forhøjet bilirubin i serum

Forhøjet total bilirubin på mindst 2 gange den øvre normalgrænse (ULN) sås hos 1,3 % af forsøgspersonerne og var forårsaget af glecaprevir-medieret hæmning af bilirubintransportere og metabolisering. Forhøjet bilirubin var asymptomatisk, forbigående og sås typisk tidligt i behandlingen. Forhøjet bilirubin var primært indirekte og var ikke forbundet med forhøjet ALAT. Direkte hyperbilirubinæmi blev indberettet hos 0,3 % af forsøgspersonerne.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

De højeste dokumenterede doser, der er administreret til raske forsøgspersoner, er 1. 200 mg én gang dagligt i 7 dage for glecaprevir og 600 mg én gang dagligt i 10 dage for pibrentasvir. Asymptomatisk forhøjet ALAT i serum ($> 5 \times$ ULN) sås hos 1 ud af 70 raske forsøgspersoner efter multiple doser glecaprevir (700 mg eller 800 mg) én gang dagligt i ≥ 7 dage. I tilfælde af overdosering skal patienten overvåges for tegn og symptomer på toksicitet (se pkt. 4.8). Der skal straks iværksættes passende symptomatisk behandling. Glecaprevir og pibrentasvir fjernes ikke i nævneværdig grad ved hæmodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk brug, direkte virkende antivirale midler, ATC-kode: J05AP57

Virkningsmekanisme

Maviret er en fastdosis kombination af to pan-genotypiske, direkte virkende antivirale midler, glecaprevir (NS3/4A-proteasehæmmer) og pibrentasvir (NS5A-hæmmer), der er målrettet mod flere faser af den virale livscyklus ved HCV.

Glecaprevir

Glecaprevir er en pan-genotypisk hæmmer af HCV-NS3/4A-protease, der er nødvendig for proteolytisk spaltning af det HCV-kodede polyprotein (til modne former af proteinerne NS3, NS4A, NS4B, NS5A og NS5B), og som er afgørende for viral replikation.

Pibrentasvir

Pibrentasvir er en pan-genotypisk hæmmer af HCV-NS5A, der er nødvendig for viral RNA-replikation og virionsamling. Pibrentasvirs virkningsmekanisme er beskrevet ud fra antiviral aktivitet i cellekulturer og undersøgelser af lægemiddelresistens.

Antiviral aktivitet

Glecaprevirs og pibrentasvirs EC₅₀-værdier mod replikoner i fuld længde eller kimære replikoner, der koder for NS3 eller NS5A fra laboriestammer, er vist i tabel 6.

Tabel 6. Glecaprevirs og pibrentasvirs aktivitet mod replikon-cellelinjer ved HCV genotype 1-6

HCV-undertype	Glecaprevir EC ₅₀ , nM	Pibrentasvir EC ₅₀ , nM
1a	0,85	0,0018
1b	0,94	0,0043
2a	2,2	0,0023
2b	4,6	0,0019
3a	1,9	0,0021
4a	2,8	0,0019
5a	IT	0,0014
6a	0,86	0,0028

IT = ikke tilgængelig

Glecaprevirs *in vitro*-aktivitet blev også undersøgt i en biokemisk analyse og udviste samme lave IC₅₀-værdier hos alle genotyper.

Glecaprevirs og pibrentasvirs EC₅₀-værdier mod kimære replikoner, der koder for NS3 eller NS5A fra kliniske isolater, er vist i tabel 7.

Tabel 7. Glecaprevirs og pibrentasvirs aktivitet mod transitoriske replikoner indeholdende NS3 eller NS5A fra kliniske isolater af HCV genotype 1-6

HCV-undertype	Glecaprevir		Pibrentasvir	
	Antal kliniske isolater	Median EC ₅₀ , nM (interval)	Antal kliniske isolater	Median EC ₅₀ , nM (interval)
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	IT	IT	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	IT	IT	3	0,0007 (0,0006-0,0010)
6e	IT	IT	1	0,0008
6p	IT	IT	1	0,0005

IT = ikke tilgængelig

Resistens

I cellekultur

Aminosyresubstitutioner i NS3 eller NS5A, der er selekteret i cellekultur, eller som har betydning for klassen af hæmmere, blev fænotypisk karakteriseret i replikoner.

Substitutioner, der har betydning for klassen af HCV-proteasehæmmere ved NS3-position 36, 43, 54, 55, 56, 155, 166 eller 170, havde ingen indvirkning på aktiviteten af glecaprevir. Substitutioner ved aminosyreposition 168 i NS3 havde ingen indvirkning på genotype 2, mens visse substitutioner ved position 168 reducerede glecaprevir-følsomheden med op til 55 gange (genotype 1, 3 og 4) eller med > 100 gange (genotype 6). Nogle substitutioner ved position 156 reducerede glecaprevir-følsomheden (genotype 1-4) med > 100 gange. Substitutioner ved aminosyreposition 80 reducerede ikke glecaprevir-følsomheden, bortset fra Q80R hos genotype 3a, der reducerede glecaprevir-følsomheden med 21 gange.

Enkeltsubstitutioner, der har betydning for klassen af NS5A-hæmmere ved position 24, 28, 30, 31, 58, 92 eller 93 hos genotype 1-6, havde ingen indvirkning på aktiviteten af pibrentasvir. Specifikt hos genotype 3a havde A30K og Y93H ingen indvirkning på aktiviteten af pibrentasvir. Nogle kombinationer af substitutioner hos genotype 1a og 3a (herunder A30K+Y93H hos genotype 3a) udviste nedsat følsomhed over for pibrentasvir. I genotype 3b replikon reducerede tilstedeværelsen af naturligt forekommende polymorfier K30 og M31 hos NS5A følsomheden for pibrentasvir med 24 gange i forhold til aktiviteten af pibrentasvir i genotype 3a replikon.

I kliniske studier

Studier med behandlingsnaive og peginterferon (pegIFN)-, ribavirin (RBV)- og/eller sofosbuvir-erfarne forsøgspersoner med eller uden cirrose

Toogtyve af de ca. 2 300 voksne forsøgspersoner, der blev behandlet med Maviret i 8, 12 eller 16 uger i kliniske fase 2 og fase 3-registreringsstudier, oplevede virologisk svigt (2 med genotype 1-, 2 med genotype 2- og 18 med genotype 3-infektion).

Af de 2 forsøgspersoner med genotype 1-infektion, der oplevede virologisk svigt, havde den ene behandlingsrelateret substitution A156V i NS3 og Q30R/L31M/H58D i NS5A, og den anden havde Q30R/H58D i NS5A (mens Y93N var til stede ved *baseline* og efter behandlingen).

Hos de 2 forsøgspersoner med genotype 2-infektion sås ingen behandlingsrelaterede substitutioner i NS3 eller NS5A (M31-polymorfismen i NS5A var til stede ved *baseline* og efter behandlingen hos dem begge).

Hos 11 af de 18 forsøgspersoner med genotype 3-infektion, der blev behandlet med Maviret i 8, 12 eller 16 uger, og som oplevede virologisk svigt, sås behandlingsrelateret substitution Y56H/N, Q80K/R, A156G eller Q168L/R i NS3. A166S eller Q168R var til stede ved *baseline* og efter behandlingen hos 5 forsøgspersoner. Behandlingsrelateret NS5A-substitution M28G, A30G/K, L31F, P58T eller Y93H sås hos 16 forsøgspersoner, og 13 forsøgspersoner havde A30K (n = 9) eller Y93H (n = 5) ved *baseline* og efter behandlingen.

Studier med NS3/4A-proteasehæmmer- og/eller NS5A-hæmmer-erfarne voksne forsøgspersoner med eller uden kompenseret cirrose

Ti af de 113 forsøgspersoner, der blev behandlet med Maviret i MAGELLAN-1-studiet i 12 eller 16 uger, oplevede virologisk svigt. Hos 7 af de 10 forsøgspersoner med genotype 1-infektion, der oplevede virologisk svigt, sås behandlingsrelateret NS3-substitution V36A/M, R155K/T, A156G/T/V eller D168A/T. Hos fem af de 10 forsøgspersoner sås kombinationer af V36M, Y56H, R155K/T eller D168A/E i NS3 ved *baseline* og efter behandlingen. Hos alle de forsøgspersoner, der havde genotype 1-infektion, og som oplevede virologisk svigt, sås en eller flere af NS5A-substitutionerne L/M28M/T/V, Q30E/G/H/K/L/R, L31M, P32-deletion, H58C/D eller Y93H ved *baseline*, idet der hos 7 af forsøgspersonerne yderligere sås behandlingsrelateret NS5A-substitution M28A/G, P29Q/R, Q30K, H58D eller Y93H på tidspunktet for behandlingssvigt.

Tretten af de 177 forsøgspersoner med kronisk HCV GT1-infektion (alle virologiske svigt havde GT1a-infektion), som var behandlingserfarne med NS5A-hæmmer + SOF, og fik behandling med Maviret i studie B16-439 i 12 uger (9 ud af 13) eller 16 uger (4 ud af 13), oplevede virologisk svigt. Blandt de 13 virologiske svigt sås behandlingsrelaterede NS3-substitutioner hos 4 forsøgspersoner på tidspunktet for behandlingssvigt: A156V (n = 2) eller R155W + A156G (n = 2); 3 af disse

4 forsøgspersoner havde også Q80K ved *baseline* og på tidspunktet for behandlingssvigt. Tolv af 13 virologiske svigt havde en eller flere NS5A-polymorfismer detekteret ved karakteristiske aminosyrepositioner (M28V/T, Q30E/H/N/R, L31M/V, H58D, E62D/Q eller Y93H/N) ved *baseline*, og 10 af 13 udviklede yderligere NS5A-substitutioner (M28A/S/T (n = 3), Q30N (n = 1), L31M/V (n = 2), P32del (n = 1), H58D (n = 4), E62D (n = 1)) på tidspunktet for behandlingssvigt.

Indvirkning af HCV-aminosyrepolymerfismer ved *baseline* på behandlingsrespons

Der blev gennemført en puljet analyse af behandlingsnaive og peginterferon-, ribavirin- og/eller sofosbuvir-erfarne forsøgspersoner, der fik Maviret i de kliniske fase 2- og fase 3-studier, for at undersøge sammenhængen mellem polymorfismer ved *baseline* og behandlingsresultatet og for at beskrive de substitutioner, der ses efter virologisk svigt. Polymorfismer ved *baseline*, der var relateret til en undertypespecifik referencesekvens ved aminosyreposition 155, 156 og 168 i NS3 samt 24, 28, 30, 31, 58, 92 og 93 i NS5A, blev vurderet med en detektionstærskel på 15 % ved hjælp af næstegenerationssekventering. Polymorfismer i NS3 ved *baseline* blev detekteret hos 1,1 % af genotype 1-patienterne (9/845), 0,8 % af genotype 2-patienterne (3/398), 1,6 % af genotype 3-patienterne (10/613), 1,2 % af genotype 4-patienterne (2/164), 41,9 % af genotype 5-patienterne (13/31) og 2,9 % af genotype 6-patienterne (1/34). Polymorfismer i NS5A ved *baseline* blev detekteret hos 26,8 % af genotype 1-patienterne (225/841), 79,8 % af genotype 2-patienterne (331/415), 22,1 % af genotype 3-patienterne (136/615), 49,7 % af genotype 4-patienterne (80/161), 12,9 % af genotype 5-patienterne (4/31) og 54,1 % af genotype 6-patienterne (20/37).

Genotype 1, 2, 4, 5 og 6: Polymorfismer ved *baseline* hos genotype 1, 2, 4, 5 og 6 havde ingen indvirkning på behandlingsresultatet.

Genotype 3: For så vidt angår de forsøgspersoner, der fik det anbefalede regime (n = 313), havde polymorfismer i NS5A (inkl. Y93H) eller NS3 ved *baseline* ingen relevant indvirkning på behandlingsresultatet. Alle forsøgspersoner (15/15) med Y93H og 77 % (17/22) med A30K i NS5A ved *baseline* opnåede SVR12. Den overordnede forekomst af A30K og Y93H ved *baseline* var hhv. 7,0 % og 4,8 %. Muligheden for at vurdere indvirkningen af *baseline*-polymorfismer i NS5A var begrænset blandt de behandlingsnaive forsøgspersoner med cirrose og de behandlingserfarne forsøgspersoner på grund af en lav forekomst af A30K (3,0 %, 4/132) og Y93H (3,8 %, 5/132).

Krydsresistens

In vitro-data viste, at de fleste af de resistensrelaterede substitutioner i NS5A ved aminosyreposition 24, 28, 30, 31, 58, 92 eller 93, der giver resistens over for ombitasvir, daclatasvir, ledipasvir, elbasvir eller velpatasvir, bevarede følsomheden over for pibrentasvir. Nogle kombinationer af NS5A-substitutioner ved disse positioner viste reduktion i følsomheden over for pibrentasvir. Glecaprevir udviste fuld aktivitet mod resistensrelaterede substitutioner i NS5A, mens pibrentasvir bibeholdt fuld aktivitet mod resistensrelaterede substitutioner i NS3. Både glecaprevir og pibrentasvir udviste fuld aktivitet mod substitutioner relateret til resistens over for NS5B-nukleotid- og non-nukleotid-hæmmere.

Klinisk virkning og sikkerhed

Tabel 8 opsummerer fundene fra kliniske studier med Maviret hos forsøgspersoner med HCV genotype 1, 2, 3, 4, 5 eller 6.

Tabel 8: Kliniske studier med Maviret hos forsøgspersoner med HCV genotype 1, 2, 3, 4, 5 eller 6

Genotype (GT)	Klinisk forsøg	Oversigt over forsøgsdesign
Behandlingsnaive (BN) og PRS-behandlingserfarne (BE) forsøgspersoner uden cirrose		
GT1	ENDURANCE-1 ^a	Maviret i 8 uger (n = 351) eller 12 uger (n = 352)
	SURVEYOR-1	Maviret i 8 uger (n = 34)
GT2	ENDURANCE-2	Maviret (n = 202) eller placebo (n = 100) i 12 uger

	SURVEYOR-2 ^b	Maviret i 8 uger (n = 199) eller 12 uger (n = 25)
GT3	ENDURANCE-3	Maviret i 8 uger (n = 157) eller 12 uger (n = 233) Sofosbuvir + daclatasvir i 12 uger (n = 115)
	SURVEYOR-2	Maviret i 8 uger (kun BN, n = 29) eller 12 uger (n = 76) eller 16 uger (kun BE, n = 22)
GT4, 5, 6	ENDURANCE-4	Maviret i 12 uger (n = 121)
	ENDURANCE-5,6	Maviret i 8 uger (n = 75)
	SURVEYOR-1	Maviret i 12 uger (n = 32)
	SURVEYOR-2 ^c	Maviret i 8 uger (n = 58)
GT1-6	VOYAGE-1 ^f	Maviret i 8 uger (GT1, 2, 4, 5 og 6 og GT3 BN) (n = 356) eller 16 uger (GT3 kun BE) (n = 6)
Behandlingsnaive (BN) og PRS-behandlingserfarne (BE) forsøgspersoner med cirrose		
GT1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION-1	Maviret i 12 uger (n = 146)
GT3	SURVEYOR-2 ^d	Maviret i 12 uger (kun BN, n = 64) eller 16 uger (kun BE, n = 51)
GT5, 6	ENDURANCE-5,6	Maviret i 12 uger (n = 9)
GT1-6	VOYAGE-2 ^f	Maviret i 12 uger (GT1, 2, 4, 5 og 6 og GT3 BN) (n = 157) eller 16 uger (GT3 kun BE) (n = 3)
GT1- 6	EXPEDITION-8	Maviret i 8 uger (n = 343) (kun BN)
Forsøgspersoner med kronisk nyresygdom (CKD) i stadie 3b, 4 og 5 med eller uden cirrose		
GT1-6	EXPEDITION-4	Maviret i 12 uger (n = 104)
GT1-6	EXPEDITION-5	Maviret i 8 uger (n = 84) eller 12 uger (n = 13) eller 16 uger (n = 4)
NS5A-hæmmer-erfarne og/eller PI-erfarne forsøgspersoner med eller uden cirrose		
GT1, 4	MAGELLAN-1 ^e	Maviret i 12 uger (n = 66) eller 16 uger (n = 47)
GT1	B16-439	Maviret i 12 uger (n = 78) eller 16 uger (n = 78) eller Maviret + RBV i 12 uger (n = 21) ^g
HCV/hiv-1-smittede personer med eller uden cirrose		
GT1-6	EXPEDITION-2	Maviret i 8 uger (n = 137) eller 12 uger (n = 16)
Lever- eller nyretransplanterede patienter		
GT1-6	MAGELLAN-2	Maviret i 12 uger (n = 100)
Unge forsøgspersoner (12 til < 18 år)		
GT1-6	DORA (del 1) ^a	Maviret i 8 uger (n = 44) eller 16 uger (n = 3)
Børn (3 til < 12 år)		
GT1-6	DORA (del 2) ^a	Maviret i 8 (n = 78), 12 (n = 1) eller 16 uger (n = 1)

BN = behandlingsnaive, PRS-BE = behandlingserfarne (omfatter tidligere behandling med pegIFN (eller IFN) og/eller RBV og/eller sofosbuvir), PI = proteasehæmmer, CKD = kronisk nyresygdom

a. ENDURANCE-1 omfattede 33 forsøgspersoner med samtidig hiv-1. DORA omfattede 3 forsøgspersoner med samtidig hiv-1.

b. GT2 fra SURVEYOR-2 del 1 og 2 - Maviret i 8 uger (n = 54) eller 12 uger (n = 25); GT2 fra SURVEYOR-2 del 4 - Maviret i 8 uger (n = 145).

c. GT3 uden cirrose fra SURVEYOR-2 del 1 og 2 - Maviret i 8 uger (n = 29) eller 12 uger (n = 54); GT3 uden cirrose fra SURVEYOR-2 del 3 - Maviret i 12 uger (n = 22) eller 16 uger (n = 22).

d. GT3 med cirrose fra SURVEYOR-2 del 2 - Maviret i 12 uger (n = 24) eller 16 uger (n = 4); GT3 med cirrose fra SURVEYOR-2 del 3 - Maviret i 12 uger (n = 40) eller 16 uger (n = 47).

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

f. VOYAGE-1 og VOYAGE-2 var asiatiske regionale studier.

g. Maviret anbefales ikke til genbehandling hos patienter, der tidligere er blevet eksponeret for NS3/4A- og/eller NS5A hæmmere (se pkt. 4.4).

Serumværdierne af HCV-RNA blev målt i de kliniske studier ved brug af HCV-testen Roche COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman (version 2.0) med en nedre kvantificeringsgrænse (LLOQ) på 15 IE/ml (undtagen for SURVEYOR-1 og SURVEYOR-2, der anvendte RT-PCR-analysen (Roche COBAS TaqMan real-time reverse transcriptase-PCR) v. 2.0 med en LLOQ på 25 IE/ml). Vedvarende virologisk respons (SVR12), defineret som HCV-RNA-niveauer, der ligger under LLOQ 12 uger efter behandlingsophør, var det primære effektmål i alle studierne ved vurdering af helbredelsesraten ved HCV.

Kliniske studier med behandlingsnaive eller behandlingserfarne forsøgspersoner med eller uden cirrose

Hos de 2 409 behandlede forsøgspersoner, der havde kompenseret leversygdom (med eller uden cirrose), og som var behandlingsnaive eller behandlingserfarne, hvad angår kombinationer af peginterferon, ribavirin og/eller sofosbuvir, var den mediane alder 53 år (interval: 19-88); 73,3 % var behandlingsnaive, 26,7 % var behandlingserfarne, hvad angår en kombination indeholdende enten sofosbuvir, ribavirin og/eller peginterferon; 40,3 % havde HCV genotype 1; 19,8 % havde HCV genotype 2; 27,8 % havde HCV genotype 3; 8,1 % havde HCV genotype 4; 3,4 % havde HCV genotype 5-6; 13,1 % var \geq 65 år; 56,6 % var mænd; 6,2 % var sorte; 12,3 % havde cirrose; 4,3 % havde svært nedsat nyrefunktion eller terminal nyresygdom; 20,0 % havde et BMI på mindst 30 kg pr. m²; 7,7 % var hiv-1 smittede og det mediane HCV-RNA-niveau ved *baseline* var 6,2 log₁₀ IE/ml.

Tabel 9: SVR12 hos voksne forsøgspersoner med HCV genotype 1, 2, 4, 5 og 6, der var behandlingsnaive og behandlingserfarne^a, hvad angår peginterferon, ribavirin og/eller sofosbuvir, og som fik behandling af den anbefalede varighed (samlede data fra ENDURANCE-1b, SURVEYOR-1, -2 og EXPEDITION-1, 2^b, -4 og 8)

	Genotype 1	Genotype 2	Genotype 4	Genotype 5	Genotype 6
SVR12 hos forsøgspersoner uden cirrose					
8 uger	99,2 % (470/474)	98,1 % (202/206)	95,2 % (59/62)	100 % (2/2)	92,3 % (12/13)
Resultater for patienter uden SVR12					
VF under behandling	0,2 % (1/474)	0 % (0/206)	0 % (0/62)	0 % (0/2)	0 % (0/13)
Recidiv ^c	0 % (0/471)	1,0 % (2/204)	0 % (0/61)	0 % (0/2)	0 % (0/13)
Andet ^d	0,6 % (3/474)	1,0 % (2/206)	4,8 % (3/62)	0 % (0/2)	7,7 % (1/13)
SVR12 hos forsøgspersoner med cirrose					
8 uger	97,8 % (226/231)	100 % (26/26)	100 % (13/13)	100 % (1/1)	100 % (9/9)
12 uger	96,8 % (30/31)	90,0 % (9/10)	100 % (8/8)	---	100 % (1/1)
Resultater for patienter uden SVR12					
VF under behandling	0 % (0/262)	0 % (0/36)	0 % (0/21)	0 % (0/1)	0 % (0/10)
Recidiv ^c	0,4 % (1/256)	0 % (0/35)	0 % (0/20)	0 % (0/1)	0 % (0/10)
Andet ^d	1,9 % (5/262)	2,8 % (1/36)	0 % (0/21)	0 % (0/1)	0 % (0/10)

VF = virologisk svigt

a. Andelen af forsøgspersoner med PRS-erfaring er hhv. 26 %, 14 %, 24 %, 0 % og 13 % for genotype 1, 2, 4, 5 og 6. Ingen af GT5-patienterne var PRS-erfarne, og 3 GT6-patienter var PRS-erfarne.

- b. Inkluderer samlet 154 forsøgspersoner, med samtidig hiv-1 i ENDURANCE-1 og EXPEDITION-2, som fik behandling af den anbefalede varighed.
- c. Recidiv defineres som HCV-RNA \geq LLOQ efter respons ved afsluttet behandling hos dem, der gennemførte behandlingen.
- d. Omfatter forsøgspersoner, der afbrød behandlingen på grund af bivirkninger, forsøgspersoner, som det ikke var muligt at følge op på, eller forsøgspersoner, som trådte ud af studiet.

Ud af de EXPEDITION-4-forsøgspersoner med HCV genotype 1, 2, 4, 5 eller 6, der havde terminal nyresygdom, opnåede 97,8 % (91/93) SVR12 uden virologisk svigt.

Klinisk studie hos forsøgspersoner med genotype 5 eller 6-infektion

ENDURANCE-5,6 var et åbent studie med 84 HCV GT5 (N = 23) eller 6-inficerede (N = 61) BN- eller BE-PRS-forsøgspersoner. Forsøgspersoner uden cirrose fik Maviret i 8 uger, og forsøgspersoner med kompenseret cirrose fik Maviret i 12 uger. Hos 84 af de behandlede forsøgspersoner var medianalderen 59 år (interval: 24-79); 27 % havde HCV-genotype 5, 73 % havde HCV-genotype 6; 54 % var kvinder, 30 % var hvide, 68 % var asiater; 90 % var HCV BN og 11 % havde kompenseret cirrose.

Den samlede SVR12-rate var 97,6 % (82/84). SVR12-raten var 95,7 % (22/23) for GT5-inficerede forsøgspersoner og 98,4 % (60/61) for GT6-inficerede forsøgspersoner. Én BN GT5-inficeret forsøgsperson uden cirrose oplevede recidiv, og én BN GT6-inficeret forsøgsperson med kompenseret cirrose oplevede virologisk svigt under behandling.

Forsøgspersoner med genotype 1-, 2-, 4-, 5- eller 6-infektion med cirrose, der blev behandlet med Maviret i 8 uger

Sikkerheden og virkningen af Maviret givet i 8 uger til GT 1, 2, 4, 5 eller 6 behandlingsnaive voksne personer med kompenseret cirrose blev evalueret i et enkelt-arms åbent studie (EXPEDITION-8). Medianalderen for de 280 behandlede forsøgspersoner var 60 år (interval: 34 til 88); 81,8 % havde HCV genotype 1; 10 % havde HCV genotype 2; 4,6 % havde HCV genotype 4; 0,4 % havde HCV genotype 5; 3,2 % havde HCV genotype 6; 60 % var mænd; 9,6 % var sorte.

Den samlede SVR12-rate var 98,2 % (275/280). Der var ingen med virologisk svigt.

Forsøgspersoner med HCV genotype 3

Mavirets virkning hos forsøgspersoner med kronisk hepatitis C genotype 3, der var behandlingsnaive eller behandlingserfarne, hvad angår kombinationer af peginterferon, ribavirin og/eller sofosbuvir, er påvist i ENDURANCE-3 (behandlingsnaive voksne uden cirrose), EXPEDITION-8 (behandlingsnaive voksne med cirrose) og SURVEYOR-2 del 3 (voksne med og uden cirrose og/eller behandlingserfaring).

ENDURANCE-3 er et åbent, delvist randomiseret, aktivkontrolleret studie med behandlingsnaive genotype 3-inficerede forsøgspersoner. Forsøgspersonerne blev randomiseret (2:1) til enten Maviret i 12 uger eller en kombination af sofosbuvir og daclatasvir i 12 uger; efterfølgende inkluderedes en tredje (ikke-randomiseret) gruppe, som fik Maviret i 8 uger. EXPEDITION-8 var et enkeltarmet, åbent studie med behandlingsnaive forsøgspersoner med kompenseret cirrose og genotype 1-, 2-, 3-, 4-, 5- eller 6-infektion, som fik Maviret i 8 uger. SURVEYOR-2 del 3 var et åbent studie, der vurderede effekten af Maviret hos behandlingserfarne genotype 3-inficerede forsøgspersoner uden cirrose og med kompenseret cirrose i 16 uger. Blandt de behandlingserfarne forsøgspersoner havde 46 % (42/91) oplevet behandlingssvigt ved et tidligere regime med sofosbuvir.

Tabel 10: SVR12 hos behandlingsnaive voksne forsøgspersoner med HCV genotype 3 uden cirrose (ENDURANCE-3)

SVR	Maviret 8 uger N = 157	Maviret 12 uger N = 233	SOF+DCV 12 uger N = 115
	94,9 % (149/157)	95,3 % (222/233)	96,5 % (111/115)
		Behandlingsforskel -1,2 %; 95 %-konfidensinterval (-5,6 % til 3,1 %)	
	Behandlingsforskel -0,4 %; 97,5 %-konfidensinterval (-5,4 % til 4,6 %)		
Resultater for patienter uden SVR12			
VF under behandling	0,6 % (1/157)	0,4 % (1/233)	0 % (0/115)
Recidiv ^a	3,3 % (5/150)	1,4 % (3/222)	0,9 % (1/114)
Andet ^b	1,3 % (2/157)	3,0 % (7/233)	2,6 % (3/115)

a. Recidiv defineres som HCV-RNA \geq LLOQ efter respons ved afsluttet behandling hos dem, der gennemførte behandlingen.

b. Omfatter forsøgspersoner, der afbrød behandlingen på grund af bivirkninger, forsøgspersoner, som det ikke var muligt at følge op på, eller forsøgspersoner, som trådte ud af studiet.

I en samlet analyse af behandlingsnaive patienter uden cirrose (herunder data fra fase 2 og 3), hvor SVR12 blev vurderet hos patienter med A30K ved *baseline*, blev der opnået en numerisk lavere SVR12-rate hos dem, der blev behandlet i 8 uger, end hos dem, der blev behandlet i 12 uger [78 % (14/18) vs. 93 % (13/14)].

Tabel 11: SVR12 hos forsøgspersoner med HCV genotype 3 med eller uden cirrose (SURVEYOR-2 del 3 og EXPEDITION-8)

	Behandlingsnaive med cirrose	Behandlingsnaive med cirrose	Behandlingserfarne med eller uden cirrose
	Maviret 8 uger (N = 63)	Maviret 12 uger (N = 40)	Maviret 16 uger (N = 69)
SVR	95,2 % (60/63)	97,5 % (39/40)	95,7 % (66/69)
Resultater for patienter uden SVR12			
VF under behandling	0 % (0/63)	0 % (0/40)	1,4 % (1/69)
Recidiv ^a	1,6 % (1/62)	0 % (0/39)	2,9 % (2/68)
Andet ^b	3,2 % (2/63)	2,5 % (1/40)	0 % (0/69)
SVR ud fra cirrosestatus			
Uden cirrose	IT	IT	95,5 % (21/22)
Cirrose	95,2 % (60/63)	97,5 % (39/40)	95,7 % (45/47)

a. Recidiv defineres som HCV-RNA \geq LLOQ efter respons ved afsluttet behandling hos dem, der gennemførte behandlingen.

b. Omfatter forsøgspersoner, der afbrød behandlingen på grund af bivirkninger, forsøgspersoner, som det ikke var muligt at følge op på, eller forsøgspersoner, som trådte ud af studiet.

Ud af de EXPEDITION-4-forsøgspersoner med HCV genotype 3, der havde terminal nyresygdom, opnåede 100 % (11/11) SVR12.

Forsøgspersoner med genotype 3b infektion

GT3b er en undertype rapporteret hos et forholdsvist lille antal HCV-smittede patienter i Kina og nogle få lande i Syd- og Sydøstasien, men sjældent uden for denne region. VOYAGE-1 og VOYAGE-2 studierne blev udført i Kina, Singapore og Sydkorea i HCV genotype 1-6 forsøgspersoner uden cirrose (VOYAGE-1) eller med kompenseret cirrose (VOYAGE-2), der var behandlingsnaive (BN) eller behandlingserfarne med kombinationer af interferon, peg-interferon, ribavirin og/eller sofosbuvir

(BE-PRS). Alle forsøgspersoner uden cirrose eller med kompenseret cirrose fik henholdsvis 8 eller 12 ugers behandling med Maviret, undtagen GT3 BE-PRS forsøgspersoner, som fik Maviret i 16 uger. De samlede SVR12-rater i VOYAGE-1 og VOYAGE-2 var henholdsvis 97,2 % (352/362) og 99,4 % (159/160).

Blandt GT3b forsøgspersoner uden cirrose blev der observeret en numerisk lavere SVR12-rate på 58,3 % (7/12) [62,5 % (5/8) for BN-forsøgspersoner og 50 % (2/4) for BE-PRS-forsøgspersoner] sammenlignet med GT3a forsøgspersoner uden cirrose (92,9 % 13/14)). Tre GT3b BN-forsøgspersoner oplevede tilbagefald, og to GT3b BE-PRS-forsøgspersoner oplevede virologisk svigt mens de var i behandling. Blandt forsøgspersoner med kompenseret cirrose var den samlede SVR12-rate for GT3b-inficerede forsøgspersoner 87,5 % (7/8) [85,7 % (6/7) for BN-forsøgspersoner og 100 % (1/1) for BE-PRS-forsøgspersoner] og 100 % (6/6) for GT3a-inficerede forsøgspersoner. En GT3b BN-forsøgsperson oplevede recidiv.

Samlet SVR12 rate fra kliniske studier i behandlingsnaive eller behandlingserfarne voksne forsøgspersoner med eller uden cirrose

Blandt de forsøgspersoner, der var behandlingsnaive (BN) eller behandlingserfarne, hvad angår kombinationer af interferon, peginterferon, ribavirin og/eller sofosbuvir (BE-PRS), og som fik behandling af den anbefalede varighed, var der samlet set 97,5 % (1 395/1 431), som opnåede SVR12, mens 0,2 % (3/1 431) oplevede virologisk svigt under behandlingen, og 0,9 % (12/1 407) oplevede recidiv efter behandlingen.

I BN eller BE-PRS forsøgspersoner med kompenseret cirrose, som fik behandling af den anbefalede varighed, opnåede 97,1 % (431/444) SVR12 (heraf opnåede 97,7 % [335/343] af BN-patienter SVR12), mens 0,2 % (1/444) oplevede virologisk svigt af behandling, og 0,9 % (4/434) oplevede recidiv efter behandling.

I BN-forsøgspersoner uden cirrose, som fik behandling af den anbefalede varighed på 8 uger, opnåede 97,5 % (749/768) SVR12, mens 0,1 % (1/768) oplevede virologisk svigt under behandling og 0,7 % (5/755) oplevede recidiv efter behandling.

I BE-PRS forsøgspersoner uden cirrose, som fik behandling af den anbefalede varighed, opnåede 98,2 % (215/219) SVR12, mens 0,5 % (1/219) oplevede virologisk svigt ved behandling, og 1,4 % (3/218) oplevede recidiv efter behandling.

Samtidig tilstedeværelse af hiv-1-infektion påvirkede ikke effekten. SVR12-raten i BN eller BE-PRS HCV/hiv-1-smittede forsøgspersoner behandlet i 8 eller 12 uger (henholdsvis uden cirrose og med kompenseret cirrose) var 98,2 % (165/168) fra ENDURANCE-1 og EXPEDITION-2. En forsøgsperson oplevede virologisk svigt (0,6 %, 1/168) under behandling, og ingen forsøgspersoner oplevede tilbagefald (0 %, 0/166).

Klinisk studie hos lever- eller nyretransplanterede patienter

MAGELLAN-2 var et enkeltarmet, åbent studie med 100 HCV GT1-6-inficerede voksne lever- eller nyretransplanterede forsøgspersoner, uden cirrose, der fik Maviret i 12 uger. Undersøgelsen omfattede personer, der var HCV-behandlingsnaive eller behandlingserfarne med kombinationer af (peg) interferon, ribavirin og/eller sofosbuvir, med undtagelse af GT3-inficerede forsøgspersoner, som alle var behandlingsnaive.

Af de 100 behandlede personer var medianalderen 60 år (interval: 39 år til 78 år); 57 % havde HCV-genotype 1, 13 % havde HCV-genotype 2, 24 % havde HCV-genotype 3, 4 % havde HCV-genotype 4, 2 % havde HCV-genotype 6; 75 % var mænd; 8 % var sorte; 66 % var HCV-behandlings-naive; ingen havde cirrose, og 80 % havde en *baseline* fibrose tilstand på F0 eller F1; 80 % af forsøgspersonerne var levertransplanterede og 20 % var nyretransplanterede. Immunosuppressiva, der blev tilladt som samtidig administration, var ciclosporin \leq 100 mg/dag, tacrolimus, sirolimus, everolimus, azathioprin, mycophenolsyre, prednison og prednisolon.

Den samlede SVR12-rate hos transplanterede forsøgspersoner var 98,0 % (98/100). Der var ét tilbagefald og intet virologisk behandlingssvigt.

Klinisk studie hos forsøgspersoner med nedsat nyrefunktion

EXPEDITION-5 var et åbent studie med 101 HCV GT1-6-smittede voksne forsøgspersoner uden cirrose eller med kompenseret cirrose og kronisk nyresygdom (CKD) stadie 3b, 4 eller 5. Forsøgspersonerne var enten behandlingsnaive eller behandlingserfarne med kombinationer af (peg-) interferon, ribavirin og / eller sofosbuvir og fik Maviret i 8, 12 eller 16 uger alt efter anbefalet behandlingsvarighed.

Af de 101 behandlede personer var medianalderen 58 år (interval 32-87); 53 % havde HCV genotype 1; 27 % havde HCV genotype 2; 15 % havde HCV genotype 3; 4 % havde HCV genotype 4; 59 % var mænd; 73 % var hvide; 80 % var HCV-behandlings-naive; 13 % havde cirrose og 65 % havde en *baseline* fibrose-tilstand på F0 eller F1; 7 % var CKD stadium 3b; 17 % var CKD stadium 4, og 76 % var CKD-stadium 5 (alle modtog dialyse); 84 forsøgspersoner modtog 8 ugers behandling, 13 forsøgspersoner modtog 12 ugers behandling, og 4 forsøgspersoner modtog 16 ugers behandling.

Den samlede SVR12-rate var 97 % (98/101). Der var ingen med virologisk svigt.

Varighed af vedvarende virologisk reaktion

I et langtids opfølgingsstudie (M13-576) opretholdt 99,5 % (374/376) af voksne forsøgspersoner, som havde opnået SVR12 i tidligere kliniske studier af Maviret, SVR indtil deres sidste opfølgingsbesøg (median varighed af opfølgning: 35,5 måneder): 100 %, 99,6 % og 95,8 % af de forsøgspersoner, der havde modtaget henholdsvis 8, 12 og 16 ugers Maviret-behandling. Blandt de 2 forsøgspersoner, som ikke opretholdt SVR, oplevede 1 et sent tilbagefald 390 dage efter Maviret-behandling, og den anden forsøgsperson oplevede reinfektion med en anden HCV-genotype.

Ældre

De kliniske studier med Maviret omfattede 328 patienter i alderen 65 år og derover (13,8 % af det samlede antal forsøgspersoner). Patienter \geq 65 år havde samme responsrate som patienter $<$ 65 år på tværs af behandlingsgrupperne.

Pædiatrisk population

Virkning, sikkerheden og farmakokinetik ved Maviret hos børn i alderen fra 3 år til under 18 år blev påvist i et åbent studie, som bestod af to dele, DORA del 1 og del 2.

DORA del 1 evaluerede sikkerhed og virkning af Maviret 300 mg/120 mg (tre 100 mg/40 mg filmovertrukne tabletter) i 8 eller 16 uger hos 47 unge i alderen fra 12 år til under 18 år. Medianalderen var 14 år (interval: 12 til 17); 79 % havde HCV-genotype 1, 6 % havde HCV-genotype 2, 9 % havde HCV-genotype 3, 6 % havde HCV-genotype 4; 55 % var kvinder; 11 % var sorte; 77 % var HCV-behandlingsnaive; 23 % var interferon-behandlingserfarne; 4 % havde samtidig hiv-infektion; ingen havde cirrose; den gennemsnitlige vægt var 59 kg (interval: 32 til 109).

I DORA del 1 var den samlede SVR12-rate 100 % (47/47). Ingen forsøgspersoner oplevede virologisk svigt.

DORA del 2 evaluerede sikkerhed og virkning af vægtbaseret dosering af Maviret granulat i 8, 12 eller 16 uger hos 80 børn i alderen fra 3 år til under 12 år. 18 forsøgspersoner fik den første lavere dosis, og 62 forsøgspersoner fik den endelige anbefalede dosis. Medianalderen var 7 år (interval: 3 til 11); 73 % havde HCV-genotype 1, 3 % havde genotype 2, 23 % havde HCV-genotype 3, 3 % havde HCV-genotype 4; 55 % var kvinder; 6 % var sorte; 97,5 % var HCV-behandlingsnaive; 2,5 % var interferon behandlingserfarne; 1 % havde samtidig hiv-infektion; ingen havde cirrose; den gennemsnitlige vægt var 26 kg (interval: 13 til 44).

I DORA del 2 var den overordnede SVR12-rate for forsøgspersoner, som fik den endelige anbefalede dosis 98,4 % (61/62). Ingen forsøgspersoner, som fik den endelige anbefalede dosis oplevede virologisk svigt. Ét barn på 9 år med HCV GT3b-infektion, som fik den første lavere dosis, oplevede virologisk svigt. Barnet havde K30R og V31M ved *baseline* og behandlingsrelateret Y93H ved recidiv i NS5A; behandlingsrelateret substitution blev ikke detekteret i NS3.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

De farmakokinetiske egenskaber ved bestanddelene i Maviret er vist i tabel 12.

Tabel 12: Farmakokinetiske egenskaber ved Mavirets bestanddele hos raske forsøgspersoner

	Glecaprevir	Pibrentasvir
Absorption		
T _{max} (h) ^a for tabletter	5,0	5,0
T _{max} (h) ^a for granulat	3,0-4,0	3,0-5,0
Effekten af mad (i forhold til faste) ^b ved tabletter til voksne	↑ 83-163 %	↑ 40-53 %
Effekten af mad (i forhold til faste) ^b ved granulat	↑ 131-168 %	↑ 56-115 %
Fordeling		
Binding til humane plasmaproteiner i %	97,5	> 99,9
Blod/plasma-ratio	0,57	0,62
Biotransformation		
Biotransformation	sekundær	ingen
Elimination		
Væsentligste eliminationsvej	Biliær udskillelse	Biliær udskillelse
t _{1/2} (h) ved <i>steady-state</i>	6-9	23-29
% af dosis, der udskilles i urinen ^c	0,7	0
% af dosis, der udskilles i fæces ^c	92,1 ^d	96,6
Transport		
Substrat for transportere	P-gp, BCRP og OATP1B1/3	P-gp og BCRP ikke ekskluderet

a. Median T_{max} efter enkeltdoser af glecaprevir og pibrentasvir hos raske forsøgspersoner.

b. Gennemsnitlig systemisk eksponering ved måltider med moderat til højt fedtindhold.

c. Enkeltdosisadministration af [¹⁴C]-glecaprevir eller [¹⁴C]-pibrentasvir i massebalancestudier.

d. Oxidative metabolitter eller disses biprodukter udgjorde 26 % af den radioaktive dosis. Ingen glecaprevir-metabolitter sås i plasma.

Hos patienter med kronisk hepatitis C-infektion uden cirrose var de geometriske gennemsnitlige AUC₂₄-værdier 13 600 ng•time/ml for glecaprevir og 459 ng•time/ml for pibrentasvir efter 3 dages enkelstofsbehandling med enten glecaprevir 300 mg pr. dag (N = 6) eller pibrentasvir 120 mg pr. dag (N = 8). Estimering af de farmakokinetiske parametre ved hjælp af farmakokinetiske populationsmodeller rummer en indbygget usikkerhed på grund af dosisafhængig non-linearitet og krydsinteraktion mellem glecaprevir og pibrentasvir. Baseret på farmakokinetiske populationsmodeller for Maviret hos kroniske patienter med hepatitis C var *steady state* AUC₂₄-værdierne for glecaprevir og pibrentasvir hhv. 4 800 og 1 430 ng•time/ml hos forsøgspersoner uden cirrose (N = 1 804) og 10 500 og 1 530 ng•time/ml hos forsøgspersoner med cirrose (N = 280). Sammenholdt med raske forsøgspersoner (N = 230) var populationsestimater for AUC_{24, ss} for glecaprevir næsten de samme (10 % forskel) og 34 % lavere for pibrentasvir hos HCV-smittede patienter uden cirrose.

Linearitet/non-linearitet

AUC for glecaprevir steg mere end dosisproportionalt (1 200 mg én gang dagligt medførte en 516 gange større eksponering end 200 mg én gang dagligt), hvilket kan skyldes mætning af optag og efflukstransportere.

AUC for pibrentasvir steg mere end dosisproportionalt ved doser på op til 120 mg (over 10 gange større eksponering ved 120 mg én gang dagligt end ved 30 mg én gang dagligt), mens der sås lineær farmakokinetik ved doser ≥ 120 mg. Den ikke-lineære stigning i eksponering < 120 mg kan skyldes mætning af efflukstransportere.

Pibrentasvirs biotilgængelighed ved samtidig administration af glecaprevir er 3 gange så stor som ved administration af pibrentasvir alene. Glecaprevir er påvirket i mindre grad ved samtidig administration med pibrentasvir.

Farmakokinetikken hos særlige populationer

Race/etnisk oprindelse

Dosisjustering af Maviret er ikke nødvendig ud fra race og etnisk oprindelse.

Køn

Dosisjustering af Maviret er ikke nødvendig ud fra køn.

Ældre

Dosisjustering af Maviret er ikke nødvendig hos ældre patienter. Ved farmakokinetisk populationsanalyse hos HCV-smittede forsøgspersoner i alderen 12-88 år sås ingen aldersrelateret klinisk relevant indvirkning på eksponeringen for glecaprevir eller pibrentasvir.

Pædiatrisk population

Ved den anbefalede dosis til patientens kropsvægt faldt eksponering for glecaprevir og pibrentasvir i børn fra 3 år til < 12 år indenfor det effektive eksponeringsinterval for voksne fra fase 2/3-studier. Maviret fås som tablet til børn fra 12 år til under 18 år eller som vejer mere end 45 kg. Granulatet er ikke undersøgt hos børn > 12 år. Der kan ikke veksles frit mellem tabletter og granulat. Glecaprevirs og pibrentasvirs farmakokinetik er ikke fastslået hos pædiatriske patienter < 3 år eller vejende mindre end 12 kg.

Nedsat nyrefunktion

AUC for glecaprevir og pibrentasvir var ≤ 56 % højere hos ikke-HCV-smittede forsøgspersoner med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion eller terminal nyresygdom (uden dialyse) sammenholdt med forsøgspersoner med normal nyrefunktion. AUC for glecaprevir og pibrentasvir var næsten den samme med og uden dialyse (≤ 18 % forskel) hos dialyseafhængige ikke-HCV-smittede forsøgspersoner. Ved farmakokinetisk populationsanalyse hos HCV-smittede forsøgspersoner var AUC for glecaprevir 86 % højere og AUC for pibrentasvir 54 % højere hos forsøgspersoner med terminal nyresygdom, med eller uden dialyse, end hos forsøgspersoner med normal nyrefunktion. Større stigninger kan forventes, når koncentrationen af ubundet stof medtages.

Generelt var ændringerne i Maviret-eksponeringen hos HCV-smittede forsøgspersoner med nedsat nyrefunktion med eller uden dialyse ikke klinisk signifikante.

Nedsat leverfunktion

Ved den kliniske dosis var AUC for glecaprevir 33 % højere hos forsøgspersoner med Child-Pugh A, 100 % højere hos forsøgspersoner med Child-Pugh B og 11 gange højere hos forsøgspersoner med Child-Pugh C sammenholdt med ikke-HCV-smittede forsøgspersoner med normal leverfunktion. AUC for pibrentasvir var den samme hos forsøgspersoner med Child-Pugh A, 26 % højere hos forsøgspersoner med Child-Pugh B og 114 % højere hos forsøgspersoner med Child-Pugh C. Større stigninger kan forventes, når koncentrationen af ubundet stof medtages.

En farmakokinetisk populationsanalyse har vist, at eksponeringen for glecaprevir efter administration af Maviret hos HCV-smittede forsøgspersoner med kompenseret cirrose var dobbelt så stor som hos ikke-cirrotiske HCV-smittede forsøgspersoner, og at eksponeringen for pibrentasvir var den samme. Mekanismen for forskellene mellem glecaprevir-eksponering hos kroniske hepatitis C-patienter med eller uden cirrose kendes ikke.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Glecaprevir og pibrentasvir var ikke genotoksiske i en række af *in vitro*- og *in vivo*-analyser, der bl.a. omfattede bakteriel mutagenitet, kromosomafvigelse i lymfocytter fra humant perifert blod og *in vivo*-analyser af mikronukleus hos gnavere. Der er ikke udført karcinogenicitetsstudier med glecaprevir og pibrentasvir.

Der er ikke observeret nogen påvirkning af parringsevne, kønsspecifik fertilitet eller tidlig fosterudvikling hos gnavere ved op til den højeste testede dosis. Den systemiske eksponering (AUC) for glecaprevir og pibrentasvir var hhv. ca. 63 og 102 gange højere end eksponeringen hos mennesker ved den anbefalede dosis.

I reproduktionsstudier hos dyr sås ingen uønsket indvirkning på fosterudviklingen ved separat administration af bestanddelene i Maviret under organogenesen ved eksponeringer, der var op til 53 gange (rotter; glecaprevir) eller op til 51 og 1,5 gange (hhv. mus og kaniner; pibrentasvir) eksponeringen hos mennesker ved den anbefalede dosis Maviret. Maternel toksicitet (anoreksi, lavere kropsvægt og lavere vægtforøgelse) med en vis embryo-føtal toksicitet (øget antal postimplantationstab og resorptioner samt lavere gennemsnitlig fostervægt) gjorde det ikke muligt at evaluere glecaprevir hos kaniner ved den kliniske eksponering. Der sås ingen udviklingsmæssig indvirkning ved nogen af bestanddelene hos gnavere i perinatale/postnatale udviklingsstudier, hvor den materielle systemiske eksponering (AUC) for glecaprevir og pibrentasvir var hhv. ca. 47 og 74 gange eksponeringen hos mennesker ved den anbefalede dosis. Uomdannet glecaprevir, der var den primære komponent i mælken hos diegivende rotter, havde ingen indvirkning på de diende unger. Pibrentasvir, der var den eneste komponent i mælken hos diegivende rotter, havde ingen indvirkning på de diende unger.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Granulatkerne

Copovidon

Tocofersolan

Propylenglycolmonocaprylat

Kolloidalt siliciumdioxid

Croscarmellosenatrium (kun i glecaprevir-granulat)

Natriumstearylfumarat

Granulatovertæk

Hypromellose (E464)

Lactosemonohydrat

Titandioxid

Macrogol

Rød jernoxid (E172)

Gul jernoxid (E172)

6.2 Uforligneligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Maviret overtrukket granulat leveres i breve af polyethylenterephthalat (PET)/aluminium/polyethylenfilm i æsker. Hver æske indeholder 28 breve.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/17/1213/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 26. juli 2017

Dato for seneste fornyelse: 22. marts 2022

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse af film-overtrukne tabletter

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
TYSKLAND

eller

AbbVie Logistics B.V
Zuiderzeelaan 53
8017 JV Zwolle
HOLLAND

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

Navn og adresse på fremstilleren, der er ansvarlig for batchfrigivelse af overtrukket granulat i brev

AbbVie S.r.l.
S.R. 148 Pontina km 52 SNC
04011 Campoverde di Aprilia (LT)
Italy

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en særlig recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2)

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur

- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Maviret 100 mg/40 mg filmovertrukne tabletter
glecaprevir/pibrentasvir

2. ANGIVELSE AF AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mg glecaprevir og 40 mg pibrentasvir.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder laktose. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

filmovertrukne tabletter

84 (4 x 21) filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/17/1213/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

maviret 100 mg/40 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**INDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Maviret 100 mg/40 mg filmovertrukne tabletter
glecaprevir/pibrentasvir

2. ANGIVELSE AF AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 100 mg glecaprevir og 40 mg pibrentasvir.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder laktose. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

filmovertrukne tabletter

21 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

Tag alle 3 tabletter fra 1 blister én gang dagligt sammen med mad.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/17/1213/001

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

maviret 100 mg/40 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Maviret 100 mg/40 mg tabletter

glecaprevir/pibrentasvir

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AbbVie (som logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

ÆSKE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Maviret 50 mg/20 mg overtrukket granulat i brev
glecaprevir/pibrentasvir

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert brev indeholder 50 mg glecaprevir og 20 mg pibrentasvir.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose og propylenglycol. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

overtrukket granulat

28 breve

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/17/1213/003

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

maviret 50 mg/20 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

BREV

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Maviret 50 mg/20 mg overtrukket granulat i brev
glecaprevir/pibrentasvir
Oral anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

6. ANDET

AbbVie (som logo)

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Maviret 100 mg/40 mg filmovertrukne tabletter glecaprevir/pibrentasvir

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Maviret
3. Sådan skal du tage Maviret
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Maviret er et lægemiddel mod virus (et antiviralt lægemiddel), der anvendes til behandling af voksne og børn fra 3 år og ældre med kronisk hepatitis C. Dette er en smitsom leversygdom, som forårsages af hepatitis C-virus. Maviret indeholder de aktive stoffer glecaprevir og pibrentasvir.

Maviret virker ved at forhindre hepatitis C-viruset i at formere sig og inficere nye celler. På den måde kan infektionen fjernes fra kroppen.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Maviret

Tag ikke Maviret:

- hvis du er allergisk over for glecaprevir, pibrentasvir eller et af de øvrige indholdsstoffer i Maviret (angivet i punkt 6).
- hvis du har andre alvorlige leverproblemer end hepatitis C.
- hvis du tager følgende lægemidler:
 - atazanavir (mod hiv-infektion)
 - atorvastatin eller simvastatin (mod forhøjet kolesterol)
 - carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, primidon (mod epilepsi)
 - dabigatranetexilat (til fortynding af blodet)
 - ethinyløstradiol-holdige lægemidler (som f.eks. præventionsmidler, herunder p-ringe (vaginalringe, depotplastre og p-piller)
 - rifampicin (mod infektion)
 - prikbladet perikum (*Hypericum perforatum*, et naturlægemiddel mod let depression).

Hvis du tager et eller flere af ovenstående lægemidler mod de nævnte lidelser, må du ikke tage Maviret. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet, før du tager Maviret.

Advarsler og forsigtighedsregler

Tal med lægen, hvis følgende gælder for dig, da han/hun i givet fald vil overvåge dig tættere:

- du har andre leverproblemer end hepatitis C

- du har eller har haft infektion med hepatitis B-virus
- du har diabetes. Det kan være, at dit blodsukker skal overvåges tættere, og/eller at din diabetesbehandling skal justeres efter påbegyndelse af behandling med Maviret. Nogle patienter med diabetes har oplevet lavt blodsukker (hypoglykæmi) efter påbegyndelse af behandling med lægemidler som Maviret.

Blodprøver

Din læge vil undersøge dit blod før, under og efter din behandling med Maviret. Derved kan lægen:

- beslutte, om og i givet fald hvor længe du skal tage Maviret
- vurdere, om din behandling har virket, og om du er fri for hepatitis C-virus.

Børn

Dette lægemiddel må ikke anvendes til børn under 3 år eller som vejer mindre end 12 kg. Anvendelsen af Maviret hos børn under 3 år eller som vejer mindre end 12 kg er endnu ikke undersøgt.

Brug af anden medicin sammen med Maviret

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Tal med lægen eller apotekspersonalet, før du tager Maviret, hvis du tager et eller flere af de lægemidler, der er angivet i tabellen nedenfor. Lægen vil vurdere, om din dosis af disse lægemidler skal ændres.

Lægemidler, som lægen skal vide, at du tager, før du tager Maviret	
Lægemiddel	Lægemidlet tages/gives
ciclosporin, tacrolimus	for at undertrykke immunsystemet
darunavir, efavirenz, lopinavir, ritonavir	mod hiv
digoxin	mod hjerteproblemer
fluvastatin, lovastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin	mod forhøjet kolesterol
warfarin og lignende lægemidler*	til forhindring af blodpropper

* Din læge kan være nødt til at øge antallet af blodprøver for at kontrollere, hvor godt dit blod størkner.

Hvis noget af ovenstående gælder for dig (eller hvis du er i tvivl), skal du tale med lægen eller apotekspersonalet, før du tager Maviret.

Graviditet og prævention

Virningen af Maviret under graviditet kendes ikke. Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge til råds, før du bruger dette lægemiddel, da det ikke anbefales at anvende Maviret til gravide. Ethinyløstradiol-holdige præventionsmidler må ikke anvendes i kombination med Maviret.

Amning

Hvis du ammer, skal du tale med din læge, inden du begynder at tage Maviret. Det er ukendt, om de to aktive stoffer i Maviret udskilles i brystmælk.

Trafik-og arbejdssikkerhed

Maviret burde ikke påvirke din evne til at føre motorkøretøj eller betjene værktøj eller maskiner.

Maviret indeholder lactose

Hvis lægen har fortalt dig, at du ikke kan tåle visse sukkerstoffer, kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel.

Maviret indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) i en tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Maviret

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet. Lægen vil fortælle dig, hvor længe du skal tage Maviret.

Maviret tabletter anvendes til voksne, børn fra 12 år eller ældre og børn som vejer 45 kg eller mere. Maviret overtrukket granulat anvendes til børn fra 3 til <12 år og som vejer 12 < 45 kg.

Så meget skal du tage

Den anbefalede dosis for voksne, børn fra 12 år og ældre eller børn som vejer mindst 45 kg er tre tabletter Maviret 100 mg/40 mg samtidigt én gang dagligt for voksne og unge.

Den daglige dosis er tre tabletter fra én blisterpakning.

Sådan skal du tage tabletterne

- Tag tabletterne sammen med noget mad.
- Synk tabletterne hele.
- Du må ikke tygge, knuse eller dele tabletterne, da det kan påvirke mængden af Maviret i blodet.

Hvis du kaster op efter at have taget Maviret, kan det påvirke mængden af Maviret i blodet. Derved kan virkningen af Maviret blive mindre.

- Hvis du kaster op **mindre end 3 timer** efter at have taget Maviret, skal du tage en ny dosis.
- Hvis du kaster op **mere end 3 timer** efter at have taget Maviret, skal du ikke tage en ny dosis, men vente til den næste planlagte dosis.

Hvis du har taget for mange Maviret-tabletter

Hvis du er kommet til at tage mere end den anbefalede dosis, skal du omgående kontakte lægen eller tage til den nærmeste skadestue. Tag Maviret-pakningen med, så du kan vise lægen, hvad du har taget.

Hvis du har glemt at tage Maviret

Det er vigtigt ikke at glemme en dosis af dette lægemiddel.

Hvis du har glemt at tage en dosis, skal du vurdere, hvor lang tid der er gået, siden du skulle have taget Maviret:

- Hvis der er gået **mindre end 18 timer**, siden du skulle have taget din dosis Maviret, skal du tage den så hurtigt som muligt. Derefter skal du tage den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt.
- Hvis der er gået **18 timer eller derover**, siden du skulle have taget din dosis Maviret, skal du vente med at tage en dosis til det næste planlagte tidspunkt. Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for en glemt tablet (to doser for tæt på hinanden).

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fortæl det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du får en eller flere af følgende bivirkninger:

Meget almindelige bivirkninger: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 behandlede

- Usædvanlig træthed
- Hovedpine

Almindelige bivirkninger: forekommer hos op til 1 ud af 10 behandlede

- Kvalme
- Diarré
- Kraftsløshed, manglende energi

- Stigning i laboratorietest af leverfunktion (bilirubin)

Ikke almindelige bivirkninger: forekommer hos op til 1 ud af 100 behandlede

- Hævelse af ansigt, læber, tunge, hals, mave, arme eller ben

Hyppeghed ukendt: kan ikke estimeres ud fra tilgængelige data

- hudkløe

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og blisteren efter EXP.

Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Maviret indeholder:

- Aktive stoffer: glecaprevir og pibrentasvir. Hver tablet indeholder 100 mg glecaprevir og 40 mg pibrentasvir.
- Øvrige indholdsstoffer:
 - Tabletterne: copovidon (type K 28), vitamin E polyethylenglycolsuccinat, vandfri kolloid silica, propylenglycolmonocaprylat (type II), croscarmellose natrium, natriumstearylfumarat.
 - Filmovertræk: hypromellose (E464), lactosemonohydrat, titandioxid, macrogol 3350, rød jernoxid (E172).

Maviret indeholder laktose og natrium. Se punkt 2.

Udseende og pakningsstørrelser

Maviret-tabletter er lyserøde, aflange, udadbuede (bikonvekse), filmovertrukne tabletter (tabletter) på 18,8 mm x 10,0 mm og præget på den ene side med "NXT".

Maviret-tabletter er pakket i folieblistre, der hver indeholder 3 tabletter. Maviret fås i en pakning med 84 tabletter pakket i 4 æsker, der hver indeholder 21 filmovertrukne tabletter.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

Fremstillere

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

eller

AbbVie Logistics B.V
Zuiderzeelaan 53
8017 JV Zwolle
Holland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tlf.: +36 1 455 8600

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Norge

AbbVie AS
Tlf.: +47 67 81 80 00

Ελλάδα

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

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

España

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

Polska

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

Frankrig

AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Portugal

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

Hrvatska

AbbVie d.o.o.

România

AbbVie S.R.L.

Tel: +385 (0)1 5625 501

Tel: +40 21 529 30 35

Irland

AbbVie Limited

Tel: +353 (0)1 4287900

Slovenija

AbbVie Biofarmaceutvska družba d.o.o.

Tel: +386 (1)32 08 060

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.

Tel: +421 2 5050 0777

Italia

AbbVie S.r.l.

Tel: +39 06 928921

Suomi/Finland

AbbVie Oy

Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Κύπρος

Lifepharma (Z.A.M.) Ltd

Τηλ: +357 22 34 74 40

Sverige

AbbVie AB

Tel: +46 (0)8 684 44 600

Latvija

AbbVie SIA

Tel: +371 67605000

United Kingdom (Northern Ireland)

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Tel: +44 (0)1628 561090

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Hvis du ønsker at rekvirere denne indlægsseddel som lydfil eller i brailleskrift eller magnaprint, kan du kontakte den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Maviret 50 mg/20 mg overtrukket granulat i brev glecaprevir/pibrentasvir

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden dit barn begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg dit barns læge eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dit barn personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har samme symptomer, som dit barn har.
- Kontakt dit barns læge eller apotekspersonalet, hvis barnet får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før dit barn begynder at tage Maviret
3. Sådan skal dit barn tage Maviret
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger
7. Brugsvejledning

1. Virkning og anvendelse

Maviret er et lægemiddel mod virus (et antiviralt lægemiddel), der anvendes til behandling af børn (i alderen 3 år og ældre) med kronisk hepatitis C. Hepatitis C er en smitsom leversygdom, som forårsages af hepatitis C-virus. Maviret indeholder de aktive stoffer glecaprevir og pibrentasvir.

Maviret virker ved at forhindre hepatitis C-viruset i at formere sig og inficere nye celler. På den måde kan infektionen fjernes fra kroppen.

2. Det skal du vide, før dit barn begynder at tage Maviret

Giv ikke Maviret

- hvis dit barn er allergisk over for glecaprevir, pibrentasvir eller et af de øvrige indholdsstoffer i Maviret (angivet i punkt 6).
- hvis dit barn har andre alvorlige leverproblemer end hepatitis C.
- hvis dit barn tager de følgende lægemidler:
 - atazanavir (mod hiv-infektion)
 - atorvastatin eller simvastatin (mod forhøjet kolesterol)
 - carbamazepin, phenobarbital, phenytoin, primidon (mod epilepsi)
 - dabigatranetexilat (til fortynding af blodet)
 - ethinyløstradiol-holdige lægemidler (som f.eks. præventionsmidler, herunder p-ringe (vaginalringe) og p-piller)
 - rifampicin (mod infektion)
 - prikbladet perikum (*Hypericum perforatum*, et naturlægemiddel mod let depression).

Giv ikke Maviret til dit barn, hvis noget af ovenstående gælder for dit barn. Er du i tvivl, så spørg dit barns læge eller apotekspersonalet, før du giver dit barn Maviret.

Advarsler og forsigtighedsregler

Tal med dit barns læge, hvis følgende gælder for dit barn, da lægen i givet fald vil overvåge barnet tættere:

- dit barn har andre leverproblemer end hepatitis C
- dit barn har eller har haft infektion med hepatitis B-virus
- dit barn har diabetes. Det kan være, at barnets blodsukker skal overvåges tættere, og/eller at barnets diabetesbehandling skal justeres efter påbegyndelse af behandling med Maviret. Nogle patienter med diabetes har oplevet lavt blodsukker (hypoglykæmi) efter påbegyndelse af behandling med lægemidler som Maviret.

Blodprøver

Barnets læge vil undersøge dit barns blod før, under og efter barnets behandling med Maviret. Derved kan lægen:

- beslutte, om og i givet fald hvor længe dit barn skal tage Maviret
- vurdere, om dit barns behandling har virket, og om barnet er fri for hepatitis C-virus.

Børn under 3 år

Dette lægemiddel må ikke anvendes til børn under 3 år eller som vejer mindre end 12 kg. Anvendelsen af Maviret hos børn under 3 år eller som vejer mindre end 12 kg er endnu ikke undersøgt.

Brug af anden medicin sammen med Maviret

Fortæl altid barnets læge eller apotekspersonalet, hvis dit barn bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin.

Tal med barnets læge eller apotekspersonalet, før du giver dit barn Maviret, hvis barnet tager et eller flere af de lægemidler, der er angivet i tabellen nedenfor. Lægen vil vurdere, om dit barns dosis af disse lægemidler skal ændres.

Lægemidler, som barnets læge skal vide, at dit barn tager, før du giver barnet Maviret	
Lægemiddel	Lægemidlet tages/gives
ciclosporin, tacrolimus	for at undertrykke immunsystemet
darunavir, efavirenz, lopinavir, ritonavir	mod hiv
digoxin	mod hjerteproblemer
fluvastatin, lovastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin	mod forhøjet kolesterol
warfarin og lignende lægemidler*	til forhindring af blodpropper

*Dit barns læge kan være nødt til at øge antallet af blodprøver for at kontrollere, hvor godt dit barns blod størkner.

Hvis noget af ovenstående gælder for dit barn (eller hvis du er i tvivl), skal du tale med barnets læge eller apotekspersonalet, før barnet får Maviret.

Maviret indeholder lactose

Hvis lægen har fortalt dig, at dit barn ikke kan tåle visse sukkerstoffer, kontakt lægen, før barnet får dette lægemiddel.

Maviret indeholder propylenglycol

Dette lægemiddel indeholder 4 mg propylenglycol i hvert brev.

Maviret indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. brev, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal dit barn tage Maviret

Giv altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg dit barns læge eller apotekspersonalet. Maviret overtrukket granulat er beregnet til børn fra 3 år til under 12 år, som vejer 12 kg til under 45 kg. Maviret tabletter er beregnet til voksne, børn i alderen 12 år og derover eller børn, som vejer 45 kg eller derover.

Dit barns læge vil fortælle dig, hvor længe barnet skal tage Maviret.

Så meget skal dit barn tage

Den anbefalede dosis for børn fra 3 år til under 12 år er baseret på deres kropsvægt, som vist i tabellen nedenfor.

Barnets vægt (kg)	Antal breve én gang dagligt
Fra 12 til under 20 kg	3 breve
Fra 20 til under 30 kg	4 breve
Fra 30 til under 45 kg	5 breve

For børn, som vejer 45 kg eller derover, skal du tale med barnets læge om at give Maviret-tabletter.

Sådan skal dit barn tage Maviret

- Giv Maviret én gang dagligt umiddelbart inden eller efter et mellemmåltid eller et måltid.
- Bland alt granulat i brevet med en lille mængde af den anbefalede mad, og lad barnet sluge det. Granulaterne må ikke knuses eller tygges (se brugsvejledning for en liste over anbefalet mad).
- Maviret må ikke gives via sonde.

Hvis dit barn kaster op efter at have taget Maviret, kan det påvirke mængden af Maviret i blodet. Derved kan virkningen af Maviret blive mindre.

- Hvis barnet kaster op **mindre end 3 timer** efter at have taget Maviret, skal du give en ny dosis.
- Hvis barnet kaster op **mere end 3 timer** efter at have taget Maviret, skal du ikke give en ny dosis, men vente til den næste planlagte dosis.

Hvis barnet har taget for meget Maviret

Hvis dit barn er kommet til at tage mere end den anbefalede dosis, skal du omgående henvende dig til barnets læge eller tage til den nærmeste skadestue. Tag lægemiddelpakningen med, så du kan vise lægen, hvad barnet har taget.

Hvis du har glemt at give Maviret

Det er vigtigt ikke at glemme en dosis af dette lægemiddel.

Hvis du har glemt at give dit barn en dosis, skal du vurdere, hvor lang tid der er gået, siden barnet skulle have taget Maviret:

- Hvis der er gået mindre end 18 timer, siden dit barn skulle have taget sin dosis Maviret, skal du give den så hurtigt som muligt. Derefter skal du give den næste dosis på det sædvanlige tidspunkt.
- Hvis der er gået 18 timer eller derover, siden dit barn skulle have taget sin dosis Maviret, skal du vente med at give en dosis til det næste planlagte tidspunkt. Du må ikke give en dobbeltdosis (to doser for tæt på hinanden).

Spørg dit barns læge eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fortæl det til dit barns læge eller apotekspersonalet, hvis barnet får en eller flere af følgende bivirkninger:

Meget almindelige bivirkninger: forekommer hos flere end 1 ud af 10 behandlede

- Usædvanlig træthed
- Hovedpine

Almindelige bivirkninger: forekommer hos op til 1 ud af 10 behandlede

- Kvalme
- Diarré
- Kraftsløshed, manglende energi
- Stigning i en laboratorietest af leverfunktion (bilirubin)

Ikke almindelige bivirkninger: forekommer hos op til 1 ud af 100 behandlede

- Hævelse af ansigt, læber, tunge, hals, mave, arme eller ben

Ikke kendt: kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data

- Hudkløe

Indberetning af bivirkninger

Hvis dit barn oplever bivirkninger, bør du tale med barnets læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og brevet efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Maviret indeholder:

- Aktive stoffer: glecaprevir og pibrentasvir. Hvert brev indeholder 50 mg glecaprevir og 20 mg pibrentasvir.
Øvrige indholdsstoffer:
- Copovidon, tocofersolan, propylenglycol monocaprylat, kolloidalt siliciumdioxid, croscarmellosenatrium (kun i glecaprevir-granulat), natriumstearylfumarat, hypromellose (E464), lactosemonohydrat, titaniumdioxid, macrogol, rød jernoxid (E172), gul jernoxid (E172)

Maviret indeholder laktose, propylenglykol og natrium. Se punkt 2

Udsende og pakningsstørrelser

Maviret overtrukket granulat leveres i breve af polyester/aluminium/polyethylen-film i æsker. Hver æske indeholder 28 breve. Hvert brev indeholder lyserødt og gult granulat.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

Fremstiller

AbbVie S.r.l.
S.R. 148 Pontina, km 52 SNC
04011 Campoverde di Aprilia (LT)
Italien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

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 OÜ
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

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

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

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: +44 (0)1628 561090

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Hvis du ønsker at rekvirere denne indlægsseddel som <lydfil> eller <i brailleskrift> eller <storskrift (magnaprint)>, kan du kontakte den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

7. Brugsvejledning

Du skal læse hele punkt 7, før du anvender Maviret granulat i brev.

Trin 1. Anskaf det antal breve, som dit barns læge har anbefalet

Barnets vægt (kg)	Antal breve én gang dagligt	Mængde af mad (cirka)
Fra 12 til under 20 kg	3 breve	Omkring 1-2 teskeer (5-10 ml) af den mad, der er anbefalet i trin 2
Fra 20 til under 30 kg	4 breve	
Fra 30 til under 45 kg	5 breve	

For børn, som vejer 45 kg eller derover, skal du tale med barnets læge om at give Maviret-tabletter. Du må ikke give mere end 5 breve.

Trin 2. Vælg mad, der egner sig til at blande Maviret-granulat op med

Egnet mad bør klæbe til skeen. Det skal være blødt med lavt vandindhold og skal kunne synkes uden af tygge.

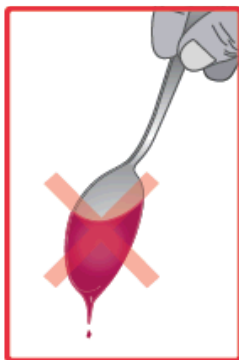


Eksempler på passende madvarer:

- ✓ Græsk yoghurt
- ✓ Smøreost/blød ost
- ✓ Jordnøddesmør
- ✓ Chokoladesmørepålæg med hasselnød
- ✓ Tyk marmelade
- ✓ Andre madvarer, der klæber til skeen

Bemærk: udover den mad, der bruges til at opblende granulatet, skal Maviret tages sammen med eller umiddelbart efter et måltid eller mellemmåltid. Den mad, der bruges til at opblende granulatet, kan ikke erstatte det måltid eller mellemmåltid, der skal tages sammen med Maviret.

Brug ikke en madvare, hvis den drypper af skeen, da lægemidlet risikerer at opløses hurtigt, smage bittert og tabe virkning. **Brug ikke** en madvare, som dit barn er allergisk overfor.



Eksempler på madvarer, du **ikke** skal bruge:

- ✗ Væsker eller vandede madvarer
- ✗ Æblegrød
- ✗ Madvarer eller væsker, der er opvarmede eller frosne
- ✗ Brød eller andet mad, der skal tygges
- ✗ Anden yoghurt end græsk yoghurt
- ✗ Babymad
- ✗ Madvarer, der drypper af skeen

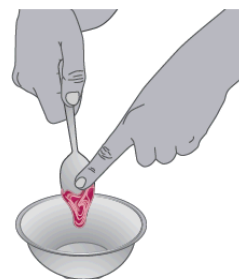
Hvis du ønsker yderligere oplysninger om passende madvarer, skal du henvende dig til dit barns læge eller apotekspersonalet.

Trin 3. Indsaml materialer



Læg følgende ting på en ren overflade:

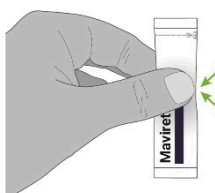
- Æske med breve
- Blød mad
- Skål til blandingsbrug
- Teske
- Saks



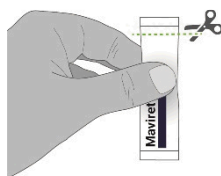
Trin 4. Opmål maden

- Anbring en lille mængde (1-2 teskefuld eller 5-10 ml) blød mad i en skål.
- Granulatet i brevene er meget småt, så det hjælper med at holde styr på det, hvis maden anbringes i skålen som det første.

Trin 5. Klargør brevet



- Find den stiplede linje på brevet for at se, hvilken ende der skal vende opad.
- Hold brevet opret og slå forsigtigt på toppen af brevet. Fortsæt med at slå, indtil alt granulatet er faldet til bunden.
- Føl grundigt efter i toppen af brevet for at sikre dig, at alt granulatet er i bunden.



Trin 6. Klip toppen af brevet

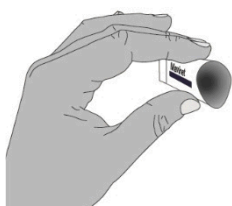
- Tryk brevet sammen på midten, over granulatet indeni.
- Brug saksen til at klippe hele toppen af brevet af.

Pas på: Granulatet er meget småt og kan nemt drysse ud.



Trin 7. Hæld brevet indhold op

- Sørg for, at brevet er helt åbent.
- Hæld forsigtigt alt granulatet (lyserødt og gult) ud af brevet og op i skålen med mad.
- Bank på brevet for at få alt granulatet ud.
- Gentag for hvert brev, der hører til dit barns daglige dosis.



Trin 8. Kontroller brevet

Kig ind i hvert brev for at sikre dig, at der ikke stadig er granulat tilbage.

Efterlad ikke granulat i brevene, da medicinen ikke virker lige så godt, hvis den fulde dosis ikke tages.



Trin 9. Bland

- Brug teskeen til forsigtigt at blande granulatet op med maden.
- Granulatet **må ikke** knuses. Hvis granulatet knuses, vil det smage bittert.
- **Gem ikke** blandingen, men giv det til dit barn med det samme.

Hvis ikke blandingen gives inden for 5 minutter, kan den komme til at smage bittert.

Hvis ikke blandingen gives inden for 15 minutter, er medicinen måske mindre effektiv. Smid den ud, og start forfra.



Trin 10. Giv medicinen

- Tag en smule af blandingen op på teskeen.
- Sørg for, at dit barn sluger blandingen uden at tygge.
- Gentag, indtil barnet har taget hele blandingen.
- Hvis der er granulat i overskud, skal du tilsætte mere mad og blande. Herefter skal dosis tages færdig.
- Sørg for, at dit barn tager hele dosis af medicinen.

⚠ Hvis dit barn springer en dosis over, skal du se punkt 3 “Sådan skal dit barn tage Maviret” for at få yderligere oplysninger.



Trin 11. Bekræft morgendagens dosis

Kontroller, at du har nok breve til dit barns næste dosis Maviret.

Hvis du skal bruge flere breve eller skal have fornyet recepten, skal du henvende dig til dit barns læge eller apotekspersonalet.