

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Maviret 100 mg/40 mg filmhúðaðar töflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 100 mg glecaprevir og 40 mg pibrentasvir.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 7,48 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Filmhúðuð tafla.

Bleik, ílöng tvíkúpt filmhúðuð tafla 18,8 mm x 10,0 mm með „NXT“ greipt í aðra hliðina.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Maviret er ætlað til meðferðar á langvinnri lifrabólgu C (HCV) veirusýkingu hjá fullorðnum og börnum 3 ára og eldri (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af meðferð sjúklinga með lifrabólgu C veirusýkingu á að hefja meðferð með Maviret og hafa eftirlit með henni.

Skammtar

Fullorðnir, unglingar á aldrinum 12 ára og eldri eða börn sem veiga a.m.k. 45 kg

Ráðlagður skammtur af Maviret er 300 mg/120 mg (þrjár 100 mg/40 mg töflur), til inntöku samtímis, einu sinni á dag með mat (sjá kafla 5.2).

Töflur 1 og 2 gefa til kynna ráðlagða meðferðarlengd Maviret fyrir sjúklinga sýkta af HCV arfgerð 1, 2, 3, 4, 5 eða 6 með lifrarsjúkdóm en starfhæfa lifur (með eða án skorpulifrar).

Tafla 1: Ráðlögð meðferðarlengd Maviret hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið HCV meðferð áður

| Arfgerð | Ráðlögð meðferðarlengd | |
|----------------------------|------------------------|-------------|
| | Án skorpulifrar | Skorpulifur |
| Arfgerðir 1, 2, 3, 4, 5, 6 | 8 vikur | 8 vikur |

Tafla 2: Ráðlögð meðferðarlengd Maviret hjá sjúklingum sem hafa upplifað meðferðarbrest með peg-IFN + ribavirini +/- sofosbuviri eða sofosbuviri + ribavirini

| Arfgerð | Ráðlögð meðferðarlengd | |
|---------------------|------------------------|-------------|
| | Án skorpulifrar | Skorpulifur |
| Arfgerðir 1, 2, 4-6 | 8 vikur | 12 vikur |
| Arfgerð 3 | 16 vikur | 16 vikur |

Fyrir sjúklinga sem hafa upplifað meðferðarbrest með NS3/4A- og/eða NS5A hemli, sjá kafla 4.4.

Skammtur sem gleymist

Ef skammtur af Maviret gleymist má taka skammtinn innan 18 klst. frá því að skammturinn átti að vera tekinn. Ef meira en 18 klst. hafa liðið frá þeim tíma sem Maviret er venjulega tekið á **ekki** að taka skammtinn sem gleymdist og sjúklingurinn á að taka næsta skammt samkvæmt venjulegri skammtaáætlun. Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að taka ekki tvöfaldan skammt.

Ef kastað er upp innan 3 klst. eftir skammt, skal taka annan skammt af Maviret. Ef kastað er upp eftir meira en 3 klst. eftir skammt, er ekki þörf á viðbótarskammti af Maviret.

Aldraðir

Ekki þarf að aðlaga skammta Maviret hjá öldruðum sjúklingum (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta Maviret hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi á hvaða stigi sem er þ.m.t. sjúklingar í skilun (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta Maviret hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh A). Maviret er ekki ráðlagt hjá sjúklingum með meðalskerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh B) og sjúklingar með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh C) eiga ekki að nota lyfið (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

Lifrar- eða nýrnaþegar

Mat var gert á 12 vikna meðferð og hún ráðlögð hjá lifrar- eða nýrnaþegum með eða án skorpulifrar (sjá kafla 5.1). Íhuga skal 16 vikna meðferð hjá sjúklingum með arfgerð 3 og hafa fengið meðferð áður með peg-IFN + ribavirini +/- sofosbuviri, eða sofosbuviri + ribavirini.

Sjúklingar með HIV-1 sýkingu samhliða

Fylgdu leiðbeiningunum um skömmtun í töflum 1 og 2. Fyrir ráðleggingar um skömmtun með HIV veirulyfjum, sjá kafla 4.5.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Maviret hjá börnum yngri en 3 ára eða sem vega minna en 12 kg og engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi.

Maviret húðað kyрни er ætlað handa börnum 3 ára til yngri en 12 ára sem vega frá 12 kg til minna en 45 kg. Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Maviret húðað kyрни í skammtapokum fyrir leiðbeiningar um skömmtun miðað við líkamsþyngd. Vegna þess að lyfjaformin hafa ólíka lyfjahvarfafraðilega eiginleika eru töflurnar og húðaða kyрни ekki jafngild (interchangeable). Þess vegna verður öll meðferðin að vera gefin með sama lyfjaformi (sjá kafla 5.2).

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Sjúklingum á að gefa fyrirmæli um að gleypa töflurnar heilar með mat og ekki tyggja, mylja eða brjóta þær þar sem að það getur breytt aðgengi lyfsins (sjá kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Sjúklingar með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh C) (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.2).

Gjöf samhliða lyfja sem innihalda atazanavir, atorvastatin, simvastatin, dabigatran etexilat, lyf sem innihalda etinýlestradíól, öfluga virkja P-gp og CYP3A (t.d. rifampicin, carbamazepin, jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, fenytoin og primidon) (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Endurvirkjun lifrabólgu B

Greint hefur verið frá endurvirkjun lifrabólgu B (HBV), þar sem nokkur tilvikin hafa verið banvæn, meðan á eða eftir meðferð með veirulyfi með beina verkun stóð. Skima á fyrir HBV hjá öllum sjúklingum áður en meðferð hefst. Sjúklingar með HBV/HCV sýkingu samhliða eru í hættu á endurvirkjun lifrabólgu B og eiga því að vera undir eftirliti og fá meðferð í samræmi við nógildandi klínískar leiðbeiningar.

Skert lifrarstarfsemi

Maviret er ekki ráðlagt hjá sjúklingum með meðalskerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh B) og sjúklingar með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh C) eiga ekki að nota lyfið (sjá kafla 4.2, 4.3 og 5.2).

Sjúklingar sem hafa upplifað meðferðarbrest með NS5A- og/eða NS3/4A-hemlum

Sjúklingar sem eru með arfgerð 1 (og mjög takmarkaður fjöldi með arfgerð 4) með fyrri meðferðarbrest sem getur haft í för með sér ónæmi fyrir glecapreviri/pibrentasviri, voru rannsakaðir í MAGELLAN-1 rannsókninni og B16-439-rannsókninni (kafla 5.1). Hættan á meðferðarbresti var, eins og búist var við, mest hjá þeim sem höfðu fengið báða lyfjaflokka. Reiknirit fyrir ónæmi sem spáir fyrir um meðferðarbrest út frá grunnlínuónæmi hefur ekki verið staðfest. Uppsafnað ónæmi fyrir báðum lyfjaflokkum var almenn niðurstaða fyrir sjúklinga sem brugðust ekki við endurmeðferð með glecapreviri/pibrentasviri í MAGELLAN-1. Engar upplýsingar um endurmeðferð liggja fyrir hjá sjúklingum sem eru með arfgerðir 2, 3, 5 eða 6. Maviret er ekki ráðlagt sem endurmeðferð hjá sjúklingum sem hafa áður fengið NS3/4A og/eða NS5A hemla.

Milliverkanir við önnur lyf

Samhliða gjöf með nokkrum lyfjum er ekki ráðlögð, eins og lýst er í kafla 4.5.

Notkun hjá sjúklingum með sykursýki

Eftir að meðferð með veirulyfi með beina verkun við lifrabólguveiru C er hafin geta sjúklingar með sykursýki fundið fyrir bættri blóðsykurstjórn, sem hugsanlega getur leitt til blóðsykurslækkunar með einkennum. Fylgjast skal náið með glúkósagildum hjá sjúklingum með sykursýki þegar þeir hefja meðferð með veirulyfi með beina verkun, einkum fyrstu 3 mánuðina og breyta lyfjameðferð þeirra við sykursýki þegar það er nauðsynlegt. Upplýsa skal lækninginn, sem hefur umsjá með sykursýkismeðferð sjúklingsins, þegar meðferð með veirulyf með beina verkun er hafin.

Mjólkursykur

Maviret inniheldur mjólkursykur. Sjúklingar með arfgengt galaktósaþþol, algjöran laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Maviret getur hugsanlega haft áhrif á önnur lyf

Glecaprevir og pibrentasvir eru hemlar P-glýkópróteins (P-gp), BCRP (breast cancer resistance protein) og OATP1B1/3 (organic anion transporting polypeptide). Gjölf þeirra ásamt Maviret getur aukið plasmabéttni lyfja sem eru hvarfefni P-gp (t.d. dabigatran etexilat, digoxin), BCRP (t.d. rosuvastatin) eða OATP1B1/3 (t.d. atorvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin). Sjá töflu 3 fyrir sérstakar ráðleggingar um milliverkanir við næm hvarfefni P-gp, BCRP og OATP1B1/3. Fyrir önnur P-gp, BCRP eða OATP1B1/3 hvarfefni, gæti þurft að aðlaga skammta.

Glecaprevir og pibrentasvir eru vægir hemlar cýtókróm P450 (CYP) 3A og uridin glucuronosyltransferasa (UGT) 1A1 *in vivo*. Klínískt marktæk aukning á útsetningu kom ekki fram hjá næmum hvarfefnum CYP3A (midazolams, felodipins) eða UGT1A1 (raltegravirs) þegar það var gefið með Maviret.

Bæði glecaprevir og pibrentasvir hindra gallsalts útflutningsdælu (BSEP) *in vitro*.

Ekki er gert ráð fyrir verulegri hömlun á CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A6, UGT1A9, UGT1A4, UGT2B7, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 eða MATE2K.

Sjúklingar sem fá K-vítamín hemla

Þar sem lifrarstarfsemi getur breyst meðan á meðferð með Maviret stendur er náðið eftirlit með gildi INR (international normalised ratio) ráðlagt.

Önnur lyf geta hugsanlega haft áhrif á Maviret

Notkun með öflugum P-gp/CYP3A virkjum

Lyf sem eru öflugir P-gp og CYP3A virkjar (td rifampicin, karbamazepin, jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, fenytoin og primidon) gætu dregið verulega úr plasmabéttni glecaprevirs eða pibrentasvirs og geta leitt til minni meðferðaráhrifa Maviret eða taps á veirufræðilegri svörun. Ekki má nota slík lyf samhliða með Maviret (sjá kafla 4.3).

Samhliða gjölf Maviret með lyfjum sem eru í meðallagi miklir virkjar P-gp/CYP3A getur dregið úr plasmabéttni glecaprevirs og pibrentasvirs (t.d. oxkarbazepin, eslikarbazepin, lumacaftor, crizotinib). Ekki er mælt með samhliða gjölf í meðallagi mikilla virkja (sjá kafla 4.4).

Glecaprevir og pibrentasvir eru hvarfefni útflæðisflutningskerfanna P-gp og/eða BCRP. Glecaprevir er einnig hvarfefni lifrarfrumu-upptöku flutningskerfanna OATP1B1/3. Gjölf Maviret samhliða lyfjum sem hamla P-gp, BCRP (t.d. ciclosporin, cobisistat, dronedaron, itrakonazol, ketokonazol, ritonavir) getur hægt á brotthvarfi glecaprevirs og pibrentasvirs og þar með aukið plasma útsetningu veirulyfjanna. Lyf sem hamla OATP1B1 / 3 (t.d. elvitegravir, ciclosporin, darunavir, lopinavir) auka altæka þéttni glecaprevirs.

Staðfestar milliverkanir við lyf og aðrar hugsanlegar milliverkanir

Tafla 3 gefur til kynna áhrif (hlutfall meðaltals minnstu kvaðrata (90% öryggisbil)) á þéttni Maviret og sumra algengra lyfja sem gefin eru samhliða. Örin gefur til kynna aukna eða minnkaða útsetningu (C_{max} , AUC og C_{min}) fyrir glecapreviri, pibrentasviri og fyrir lyfinu sem gefið er samhliða (\uparrow = aukning (meira en 25%), \downarrow = minnkun (meira en 20%), \leftrightarrow = engin breyting (jafnt eða minna en 20% minnkun eða 25% aukning)). Þetta er ekki tæmandi listi. Allar rannsóknir á milliverkunum voru gerðar hjá fullorðnum.

Tafla 3: Milliverkanir milli Maviret og annarra lyfja

| Lyf eftir meðferðarsviði /hugsanlegur verkunarháttur milliverkunar | Áhrif á þéttni lyfs | C_{max} | AUC | C_{min} | Klínískar athugasemdir |
|---|---|-------------------------|-------------------------|-----------|--|
| ANGIOSTENSIN-II VIÐTAKA HEMLAR | | | | | |
| Losartan 50 mg stakur skammtur | \uparrow losartan | 2,51 (2,00; 3,15) | 1,56 (1,28; 1,89) | -- | Ekki þarf að aðlaga skammta |
| | \uparrow losartan carboxylic sýra | 2,18 (1,88; 2,53) | \leftrightarrow | -- | |
| Valsartan 80 mg stakur skammtur (Hömlun á OATP1B1/3) | \uparrow valsartan | 1,36 (1,17; 1,58) | 1,31 (1,16; 1,49) | -- | Ekki þarf að aðlaga skammta. |
| LYF VIÐ HJARTSLÁTTARTRUFLUNUM | | | | | |
| Digoxin 0,5 mg stakur skammtur (P-gp hömlun) | \uparrow digoxin | 1,72 (1,45; 2,04) | 1,48 (1,40; 1,57) | -- | Ráðlagt er að gæta varúðar og fylgjast með meðferðarþéttni digoxins. |
| SEGAVERNARLYF | | | | | |
| Dabigatran etexilat 150 mg stakur skammtur (P-gp hömlun) | \uparrow dabigatran | 2,05 (1,72; 2,44) | 2,38 (2,11; 2,70) | -- | Lyfin á ekki að gefa samhliða (sjá kafla 4.3). |
| KRAMPASTILLANDI LYF | | | | | |
| Carbamazepin 200 mg tvisvar á dag (P-gp/CYP3A virkjun) | \downarrow glecaprevir | 0,33 (0,27; 0,41) | 0,34 (0,28; 0,40) | -- | Gjöf samhliða getur dregið úr meðferðaráhrifum Maviret og lyfin á ekki að gefa samhliða (sjá kafla 4.3). |
| | \downarrow pibrentasvir | 0,50 (0,42; 0,59) | 0,49 (0,43; 0,55) | -- | |
| Fenytoin, fenobarbital, og primidon | Ekki rannsakað. Gert er ráð fyrir: \downarrow glecaprevir og \downarrow pibrentasvir | | | | |
| LYF VIÐ MYKOBACTERÍUM | | | | | |
| | \uparrow glecaprevir | 6,52 | 8,55 | -- | Lyfin á ekki að gefa samhliða (sjá kafla 4.3). |

| | | | | | |
|--|---|--------------------------|--------------------------|-----------------------|---|
| Rifampicin 600 mg stakur skammtur (OATP1B1/3 hömlun) | | (5,06; 8,41) | (7,01; 10,4) | | |
| | ↔ pibrentasvir | ↔ | ↔ | -- | |
| Rifampicin 600 mg einu sinni á dag ^a (P-gp/BCRP/ CYP3A virkjun) | ↓ 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) | -- | |
| LYF SEM INNIHALDA ETHINYLESTRADIOL | | | | | |
| Ethinylestradiol (EE)/Norgestimat 35 µg/250 µg einu sinni á dag | ↑ EE | 1,31 (1,24; 1,38) | 1,28 (1,23; 1,32) | 1,38 (1,25; 1,52) | Ekki á að gefa Maviret samhliða lyfjum sem innihalda ethinylestradiol vegna hættu á ALAT hækkun (sjá kafla 4.3). Ekki þarf að aðlaga skammta með levonorgestrel, norethidroni eða norgestimati sem getnaðarvörn með gestageni. |
| | ↑ orelgestromin | ↔ | 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 einu sinni á dag | ↑ 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) | |
| NÁTTÚRULYF | | | | | |
| Jóhannesarjurt (<i>Hypericum perforatum</i>) (P-gp/CYP3A virkjun) | Ekki rannsakað. Gert er ráð fyrir: ↓ glecaprevir og ↓ pibrentasvir | | | | Gjöf samhliða getur dregið úr áhrifum Maviret og lyfin á ekki að gefa samhliða (sjá kafla 4.3). |
| HIV VEIRULYF | | | | | |
| Atazanavir + ritonavir 300/100 mg einu sinni á dag ^b | ↑ glecaprevir | ≥4,06 (3,15; 5,23) | ≥6,53 (5,24; 8,14) | ≥14,3 (9,85; 20,7) | Atazanavir á ekki að gefa samhliða vegna hættu á ALAT hækkun (sjá kafla 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 einu sinni á dag | ↑ glecaprevir | 3,09 (2,26; 4,20) | 4,97 (3,62; 6,84) | 8,24 (4,40; 15,4) | Gjöf darunavirs samhliða er ekki ráðlögð. |
| | ↔ pibrentasvir | ↔ | ↔ | 1,66 (1,25; 2,21) | |
| Efavirenz/emtricit abin/tenofovir disoproxil fumarat | ↑ tenofovir | ↔ | 1,29 (1,23; 1,35) | 1,38 (1,31; 1,46) | Gjöf efavirenz samhliða getur dregið úr áhrifum Maviret og er ekki |

| | | | | | |
|---|--|----------------------|----------------------|----------------------|---|
| 600/200/300 mg einu sinni á dag | Áhrif efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil fumarats á glecaprevir og pibrentasvir voru ekki metin í þessari rannsókn en útsetning fyrir glecapreviri og pibrentasviri var mun minni en hjá fyrri samanburðarhópum | | | | ráðlögð. Ekki er búist við neinum klínískt marktækum milliverkunum við tenofovir disoproxil fumarat |
| Elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofovir alafenamid (P-gp, BCRP og OATP hömlun af völdum cobicistats, OATP hömlun af völdum elvitegravirs) | ↔ tenofovir | ↔ | ↔ | ↔ | Ekki þarf að aðlaga skammta. |
| | ↑ 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 tvisvar sinnum á dag | ↑ glecaprevir | 2,55 (1,84; 3,52) | 4,38 (3,02; 6,36) | 18,6 (10,4; 33,5) | Gjöf samhliða er ekki ráðlögð. |
| | ↑ pibrentasvir | 1,40 (1,17; 1,67) | 2,46 (2,07; 2,92) | 5,24 (4,18; 6,58) | |
| Raltegravir 400 mg tvisvar á dag (UGT1A1 hömlun) | ↑ raltegravir | 1,34 (0,89; 1,98) | 1,47 (1,15; 1,87) | 2,64 (1,42; 4,91) | Ekki þarf að aðlaga skammta. |
| HCV VEIRULYF | | | | | |
| Sofosbuvir 400 mg stakur skammtur (P-gp/BCRP hömlun) | ↑ sofosbuvir | 1,66 (1,23; 2,22) | 2,25 (1,86; 2,72) | -- | Ekki þarf að aðlaga skammta. |
| | ↑ GS-331007 | ↔ | ↔ | 1,85 (1,67; 2,04) | |
| | ↔ glecaprevir | ↔ | ↔ | ↔ | |
| | ↔ pibrentasvir | ↔ | ↔ | ↔ | |
| HMG-CoA REDÚKTASAHEMLAR | | | | | |
| Atorvastatin 10 mg einu sinni á dag (OATP1B1/3, P-gp, BCRP, CYP3A hömlun) | ↑ atorvastatin | 22,0 (16,4; 29,5) | 8,28 (6,06; 11,3) | -- | Gjöf atorvastatins og simvastatins samhliða er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.3). |
| | ↑ simvastatin | 1,99 (1,60; 2,48) | 2,32 (1,93; 2,79) | -- | |
| Simvastatin 5 mg einu sinni á dag (OATP1B1/3, P-gp, BCRP hömlun) | ↑ simvastatinsýra | 10,7 (7,88; 14,6) | 4,48 (3,11; 6,46) | -- | Gjöf samhliða er ekki ráðlögð. Ef notað, ætti skammtur lovastatins |
| | ↑ lovastatin | ↔ | 1,70 (1,40; 2,06) | -- | |

| | | | | | |
|---|---|-------------------------|-------------------------|----------------------|---|
| (OATP1B1/3, P-gp, BCRP hömlun) | ↑ lovastatínsýra | 5,73 (4,65; 7,07) | 4,10 (3,45; 4,87) | -- | ekki að vera hærri en 20 mg/dag og fylgjast ætti með sjúklingum. |
| Pravastatin 10 mg einu sinni á dag (OATP1B1/3 hömlun) | ↑ pravastatin | 2,23 (1,87; 2,65) | 2,30 (1,91; 2,76) | -- | Ráðlagt er að gæta varúðar. Skammtur pravastatins á ekki að vera hærri en 20 mg á dag og skammtur rosuvastatins á ekki að vera stærri en 5 mg á dag. |
| Rosuvastatin 5 mg einu sinni á dag (OATP1B1/3, BCRP hömlun) | ↑ rosuvastatin | 5,62 (4,80; 6,59) | 2,15 (1,88; 2,46) | -- | |
| Fluvastatin, pitavastatin | Ekki rannsakað. Gert er ráð fyrir: ↑ fluvastatin og ↑ pitavastatin | | | | Milliverkanir við fluvastatin og pitavastatin eru líklegar og ráðlagt er að gæta varúðar við þessa samsetningu. Mælt er með lágskammti af statíni við upphaf meðferðar með veirulyfjum með beina verkun. |
| ÖNÆMISBÆLANDI LYF | | | | | |
| Ciclosporin 100 mg stakur skammtur | ↑ glecaprevir ^c | 1,30 (0,95; 1,78) | 1,37 (1,13; 1,66) | 1,34 (1,12; 1,60) | Notkun Maviret er ekki ráðlögð hjá sjúklingum sem þurfa stöðuga ciclosporin skammta > 100 mg á dag. |
| | ↑ pibrentasvir | ↔ | ↔ | 1,26 (1,15; 1,37) | |
| Ciclosporin 400 mg stakur skammtur | ↑ glecaprevir | 4,51 (3,63; 6,05) | 5,08 (4,11; 6,29) | -- | Ef samsetningin er óhjákvæmilegt er hægt að íhuga notkun ef ávinningur vegur þyngra en áhættan með nánu klínísku eftirliti. |
| | ↑ pibrentasvir | ↔ | 1,93 (1,78; 2,09) | -- | |
| Tacrolimus 1 mg stakur skammtur (CYP3A4 og P-gp hömlun) | ↑ tacrolimus | 1,50 (1,24; 1,82) | 1,45 (1,24; 1,70) | -- | Maviret samhliða tacrolimusi ætti að nota með varúð. Þúist er við aukningu á tacrolimus útsetningu. Þess vegna er ráðlagt að fylgjast með meðferð með tacrolimus og aðlaga skammta tacrolimus til samræmis. |
| | ↔ glecaprevir | ↔ | ↔ | ↔ | |
| | ↔ pibrentasvir | ↔ | ↔ | ↔ | |
| PRÓTÓNPUMPU HEMLAR | | | | | |
| Omeprazol 20 mg einu sinni á dag | ↓ glecaprevir | 0,78 (0,60; 1,00) | 0,71 (0,58; 0,86) | -- | Ekki þarf að aðlaga skammta. |
| | ↔ pibrentasvir | ↔ | ↔ | -- | |

| | | | | | |
|---|-----------------|-------------------------|-------------------------|----|--|
| (Hækkað pH gildi magasýru) | | | | | |
| Omeprazol 40 mg einu sinni á dag (1 klst. fyrir morgunmat) | ↓ glecaprevir | 0,36 (0,21; 0,59) | 0,49 (0,35; 0,68) | -- | |
| | ↔ pibrentasvir | ↔ | ↔ | -- | |
| Omeprazol 40 mg einu sinni á dag (að kvöldi án matar) | ↓ glecaprevir | 0,54 (0,44; 0,65) | 0,51 (0,45; 0,59) | -- | |
| | ↔ pibrentasvir | ↔ | ↔ | -- | |
| K-VÍTAMÍN HEMLAR | | | | | |
| K-vítamín hemlar | Ekki rannsakað. | | | | Ráðlagt er að fylgjast náið með INR við notkun allra K-vítamín hemla. Það er vegna breytinga á lifrarstarfsemi meðan á notkun Maviret stendur. |

- Áhrif rifampicins á glecaprevir og pibrentasvir 24 klst. eftir lokaskammt rifampicins.
- Greint hefur verið frá áhrifum atazanavirs og ritonavirs á fyrsta skammt glecaprevirs og pibrentasvirs.
- Hjá HCV-sýktum líffæraþegum sem fengu miðgildisskammt 100 mg á dag af ciclosporini var útsetning fyrir glecapreviri aukin 2,4-falt miðað við hjá þeim sem fengu ekki ciclosporin.

Viðbótarannsóknir á milliverkunum lyfja voru framkvæmdar á eftirfarandi lyfjum og sýndu engar marktækar milliverkanir við Maviret: abacavir, amlodipin, buprenorphin, coffein, dextromethorphan, dolutegravir, emtricitabin, felodipin, lamivudin, lamotrigin, metadon, midazolam, naloxon, norethindron og önnur getnaðarvarnarlyf sem innihalda eingöngu progestin, rilpivirin, tenofovir alafenamid, og tolbutamid.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar (innan við 300 þunganir) liggja fyrir um notkun glecaprevirs eða pibrentasvirs á meðgöngu.

Rannsóknir hjá rottum/músum með glecaprevir eða pibrentasvir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun. Eiturverkun á móðurdýr hjá kaninum tengdar missi fósturvísis-fósturs hafa komið fram með glecapreviri sem útilokar mat á glecapreviri við klíniska útsetningu hjá þessari dýrategund (sjá kafla 5.3). Til öryggis er notkun Maviret ekki ráðlögð á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort glecaprevir og pibrentasvir skiljist út í brjóstamjólk. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfjahvörf hjá dýrum hafa sýnt útskilnað glecaprevirs og pibrentasvirs í mjólk (sjá nánar kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Maviret.

Frjósemi

Upplýsingar um áhrif glecaprevirs og/eða pibrentasvirs á frjósemi hjá mönnum liggja ekki fyrir. Dýrannsóknir benda ekki til skaðlegra áhrifa glecaprevirs og pibrentasvirs á frjósemi við útsetningu sem er meiri en útsetning hjá mönnum við ráðlagða skammta (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Maviret hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Í samanteknum 2. og 3. stigs klínískum rannsóknum hjá fullorðnum einstaklingum sem fengu Maviret og voru með lifrabólgu C arfgerð 1, 2, 3, 4, 5 eða 6 voru algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá (tíðni $\geq 10\%$) höfuðverkur og þreyta. Minna en 0,1% sjúklinga sem fengu Maviret höfðu alvarlegar aukaverkanir (skammvinnt blóðþurrðarkast). Hlutfall einstaklinga sem meðhöndlaðir voru með Maviret sem hættu meðferð endanlega vegna aukaverkana var 0,1%.

Samantekt á aukaverkunum í töflu:

Eftirfarandi aukaverkanir voru greindar hjá sjúklingum 2. stigs og 3. stigs rannsóknum hjá fullorðnum með lifrabólgu C veirusýkingu, með eða án skorpulifrar, sem fengu meðferð með Maviret í 8, 12 eða 16 vikur eða eftir markaðssetningu lyfsins. Aukaverkanirnar eru taldar upp hér að neðan eftir líffærakerfum og tíðni. Tíðni er skilgreind sem hér segir: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) eða tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Tafla 4: Aukaverkanir sem greindust með Maviret

| Tíðni | Aukaverkun |
|--|----------------------------|
| <i>Ónæmiskerfi</i> | |
| Sjaldgæfar | ofnæmisbjúgur |
| <i>Taugakerfi</i> | |
| Mjög algengar | höfuðverkur |
| <i>Meltingarfæri</i> | |
| Algengar | niðurgangur, ógleði |
| <i>Húð og undirhúð</i> | |
| Tíðni ekki þekkt | kláði |
| <i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á ikomustað</i> | |
| Mjög algengar | þreyta |
| Algengar | þróttleysi |
| <i>Rannsóknir</i> | |
| Algengar | hækkun á heildarbilirúbíni |

Lýsing á völdum aukaverkunum

Aukaverkanir hjá einstaklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi þ.m.t. sjúklingar í skilun
Öryggi Maviret hjá einstaklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm (þ.m.t. einstaklingar í skilun) og með langvinna lifrabólgu C veirusýkingu af arfgerð 1, 2, 3, 4, 5 eða 6 með lifrarsjúkdóm en starfhæfa lifur (með eða án skorpulifrar) var metið hjá fullorðnum í EXPEDITION-4 (n=104) og EXPEDITION-5 (n=101). Mjög algengar aukaverkanir hjá einstaklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi voru kláði (17%) og þreyta (12%) í EXPEDITION-4 og kláði (14,9%) í EXPEDITION-5.

Aukaverkanir hjá lifrar- og nýrnaþegum

Öryggi Maviret var metið eftir ígræðslu hjá 100 fullorðnum lifrar- og nýrnaþegum með langvinna lifrabólgu C veirusýkingu af arfgerð 1, 2, 3, 4 eða 6 án skorpulifrar (MAGELLAN-2). Heildaröryggi hjá þeim sem höfðu fengið ígræðslu var sambærilegt og hjá þátttakendum í 2. og 3. stigs

rannsóknunum. Aukaverkanir sem komu fram hjá fleiri eða jafnt og 5% þeirra sem fengu Maviret í 12 vikur voru höfuðverkur (17%), þreyta (16%), ógleði (8%) og kláði (7%).

Öryggi hjá einstaklingum samhliða sýktum af HCV/HIV-1

Heildaröryggi hjá fullorðnum einstaklingum sýktum af HCV/HIV-1 samhliða (ENDURANCE-1 og EXPEDITION-2) var sambærilegt við það sem kom fram hjá einstaklingum sýktum af HCV eingöngu.

Börn

Öryggi Maviret hjá unglíngum sýktum af HCV arfgerð 1-6 er byggt á gögnum úr 2./3. stigs opinni rannsókn hjá 47 einstaklingum á aldrinum 12 ára til <18 ára sem fengu meðferð með Maviret í 8 til 16 vikur (DORA hluti 1). Aukaverkanirnar sem sáust voru sambærilegar og þær sem sáust í klínískum rannsóknum á Maviret hjá fullorðnum.

Hækkun bilirúbíns í sermi

Hækkunir á heildarbilirúbíni sem voru að minnsta kosti 2x eðlileg efri mörk (ULN) komu fram hjá 1,3% einstaklinga sem tengist glecaprevir miðlaðri hömlun á bilirúbín flutningskerfi og umbrotum. Hækkun á bilirúbíni var einkennalaus, tímabundin og gerðist venjulega snemma meðan á meðferðinni stóð. Hækkun á bilirúbíni var aðallega óbein og tengdist ekki ALAT hækkun. Bein bilirúbínhækkun var tilkynnt hjá 0,3% einstaklinga.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).*

4.9 Ofskömmun

Stærsti staðfesti skammtur sem gefinn var heilbrigðum sjálfboðaliðum er glecaprevir 1.200 mg einu sinni á dag í 7 daga og 600 mg pibrentasvir einu sinni á dag í 10 daga. Einkennalaus ALAT hækkun í sermi (>5x eðlileg efri mörk) kom fram hjá 1 af 70 heilbrigðum einstaklingum í kjölfar endurtekinna skammta af glecapreviri (700 mg eða 800 mg) einu sinni á dag í ≥ 7 daga. Ef til ofskömmunar kemur á að fylgjast með sjúklingnum með tilliti til vísbendinga og einkenna eiturvekana (sjá kafla 4.8). Hefja á viðeigandi einkenameðferð tafarlaust. Glecaprevir og pibrentasvir er ekki hægt að fjarlægja að ráði með blóðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirulyf til altækrar notkunar, með beina verkun á veirur, ATC-flokkur: J05AP57

Verkunarháttur

Maviret er föst skammtasamsetning (fixed-dose combination) tveggja veirulyfja með beina verkun sem hafa áhrif á allar arfgerðir, glecaprevir (NS3/4A próteasahemill) og pibrentasvir (NS5A hemill), sem ná til fjölda þrepa í vistferli lifrabólgu C veiru (HCV).

Glecaprevir

Glecaprevir er hemill á allar arfgerðir HCV NS3/4A próteasa sem er nauðsynlegur fyrir próteinsundrun HCV kóðaðs fjölpróteins (í fullmótuð NS3, NS4A, NS4B, NS5A og NS5B prótein) og er nauðsynlegur fyrir veirueftirmyndun.

Pibrentasvir

Pibrentasvir er hemill á allar arfgerðir HCV NS5A sem er nauðsynlegt fyrir veirueftirmyndun RNA og samsetningu veirunnar. Eiginleikar verkunarháttar pibrentasvirs byggjast á virkni gegn veirum í frumuræktun og rannsóknum á kortlagningu lyfjaónæmis.

Virgni gegn veirum

EC₅₀ gildi glecaprevirs og pibrentasvirs gegn afritum í fullri lengd eða blendingsafritum sem fela í sér NS3 eða NS5A úr rannsóknastofnum kemur fram í töflu 5.

Tafla 5. Virkni glecaprevirs og pibrentasvirs gegn HCV arfgerðum 1-6 í frumulínum afrita

| HCV undirflokkur | Glecaprevir EC₅₀, nM | Pibrentasvir EC₅₀, nM |
|-------------------------|--|---|
| 1a | 0,85 | 0,0018 |
| 1b | 0,94 | 0,0043 |
| 2a | 2,2 | 0,0023 |
| 2b | 4,6 | 0,0019 |
| 3a | 1,9 | 0,0021 |
| 4a | 2,8 | 0,0019 |
| 5a | NA | 0,0014 |
| 6a | 0,86 | 0,0028 |

NA = ekki þekkt

In vitro virkni glecaprevirs var einnig rannsökuð í lífefnafræðilegri greiningu, með álíka lágum IC₅₀ gildum fyrir allar arfgerðir.

EC₅₀ gildi glecaprevirs og pibrentasvirs í blendingsafritum sem fela í sér NS3 eða NS5A úr klínískum stofnum kemur fram í töflu 6.

Tafla 6. Virkni glecaprevirs og pibrentasvirs gegn tímabundnum afritum sem bera NS3 eða NS5A í klínískum stofnum með HCV af arfgerðum 1-6

| HCV undirflokkur | Glecaprevir | | Pibrentasvir | |
|------------------|-------------------------|--------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------|
| | Fjöldi klínískra stofna | Miðgildi EC ₅₀ , nM (bil) | Fjöldi klínískra stofna | Miðgildi EC ₅₀ , nM (bil) |
| 1a | 11 | 0,08 (0,05 – 0,12) | 11 | 0,0009 (0,0006 – 0,0017) |
| 1b | 9 | 0,29 (0,20 – 0,68) | 8 | 0,0027 (0,0014 – 0,0035) |
| 2a | 4 | 1,6 (0,66 – 1,9) | 6 | 0,0009 (0,0005 – 0,0019) |
| 2b | 4 | 2,2 (1,4 – 3,2) | 11 | 0,0013 (0,0011 – 0,0019) |
| 3a | 2 | 2,3 (0,71 – 3,8) | 14 | 0,0007 (0,0005 – 0,0017) |
| 4a | 6 | 0,41 (0,31 – 0,55) | 8 | 0,0005 (0,0003 – 0,0013) |
| 4b | NA | NA | 3 | 0,0012 (0,0005 – 0,0018) |
| 4d | 3 | 0,17 (0,13 – 0,25) | 7 | 0,0014 (0,0010 – 0,0018) |
| 5a | 1 | 0,12 | 1 | 0,0011 |
| 6a | NA | NA | 3 | 0,0007 (0,0006 – 0,0010) |
| 6e | NA | NA | 1 | 0,0008 |
| 6p | NA | NA | 1 | 0,0005 |

NA = ekki þekkt

Ónæmi

Frumuræktun

Aminósýruskiptihvörf í NS3 eða NS5A valin í frumuræktun eða mikilvæg fyrir hemlaflokkinn voru arfgerðargreind í afritum.

Skiptihvörf mikilvæg fyrir flokk HCV próteasahemla í stöðu 36, 43, 54, 55, 56, 155, 166 eða 170 í NS3 höfðu engin áhrif á virkni glecaprevirs. Aminósýruskiptihvörf í stöðu 168 í NS3 höfðu engin áhrif á arfgerð 2, en nokkur skiptihvörf í stöðu 168 minnkuðu næmi fyrir glecaprevir allt að 55-falt (arfgerð 1, 3, 4) eða > 100-falt (arfgerð 6). Nokkur skiptihvörf í stöðu 156 minnkuðu næmi fyrir glecaprevir (arfgerð 1 til 4) > 100-falt. Aminósýruskiptihvörf í stöðu 80 minnkuðu ekki næmi fyrir glecaprevir nema í Q80R arfgerð 3a sem minnkaði næmi fyrir glecaprevir 21-falt.

Stök skiptihvörf mikilvæg fyrir flokk NS5A hemla í stöðu 24, 28, 30, 31, 58, 92 eða 93 í NS5A hjá arfgerð 1 til 6 höfðu engin áhrif á virkni pibrentasvirs. Sérstaklega hjá arfgerð 3a, A30K eða Y93H höfðu engin áhrif á virkni pibrentasvirs. Nokkrar samsetningar skiptihvarfa hjá arfgerð 1a og 3a (þ.m.t. A30K+Y93H hjá arfgerð 3a) sýndu minnkað næmi fyrir pibrentasviri. Í afritum af arfgerð 3b minnkaði náttúrulega tilkomin M31 og K30 fjölbreytni í NS5A næmi fyrir pibrentasviri 24-falt miðað við virkni pibrentasvirs í afritum af arfgerð 3a.

Klínískar rannsóknir

Rannsóknir hjá fullorðnum einstaklingum sem hafa ekki fengið meðferð áður og þeim sem hafa fengið meðferð með peginterferoni (pegIFN), ribavirini (RBV) og/eða sofosbuviri, með eða án skorpulifrar

Tuttugu og tveir af u.þ.b. 2.300 einstaklingum sem fengu meðferð með Maviret í 8, 12 eða 16 vikur í 2. og 3. stigs klínískum skráningarrannsóknnum urðu fyrir veirufraðilegum bresti (2 með arfgerð 1, 2 arfgerð 2, 18 arfgerð 3 sýkingu).

Hjá öðrum þeirra tveggja einstaklinga sem voru með sýkingu af arfgerð 1 og urðu fyrir veirufraðilegum bresti, voru skiptihvörfin A156V í NS3 og Q30R/L31M/H58D í NS5A af völdum meðferðarinnar hjá öðrum þeirra og hjá hinum var Q30R/H58D (en Y93N var til staðar við upphaf og eftir meðferðina) í NS5A.

Hjá þeim tveimur einstaklingum sýktum með arfgerð 2 urðu engin skiptihvörf af völdum meðferðarinnar í NS3 og NS5A (M31 fjölbreytni í NS5A var til staðar við upphaf og eftir meðferð hjá báðum).

NS3 skiptihvörf Y56H/N, Q80K/R, A156G eða Q168L/R af völdum meðferðarinnar komu fram hjá 11 af 18 einstaklingum sýktum með arfgerð 3 og fengu Maviret í 8, 12 eða 16 vikur og urðu fyrir veirufraðilegum bresti. A166S eða Q168R var til staðar við upphaf og eftir meðferð hjá 5 einstaklingum. NS5A skiptihvörf M28G, A30G/K, L31F, P58T eða Y93H komu fram hjá 16 einstaklingum og 13 einstaklingum voru með A30K (n=9) eða Y93H (n=5) við upphaf og eftir meðferð.

Rannsóknir hjá fullorðnum einstaklingum með eða án skorpulifrar en starfhæfa lifur sem hafa fengið meðferð áður með NS3/4A próteasahemlum og/eða NS5A hemlum

Tíu af 113 einstaklingum sem fengu meðferð með Maviret í MAGELLAN-1 rannsókninni í 12 eða 16 vikur urðu fyrir veirufraðilegum bresti. Hjá þeim 10 einstaklingum sýktum með arfgerð 1 og urðu fyrir veirufraðilegum bresti komu meðferðartengd NS3 skiptihvörf fram V36A/M, R155K/T, A156G/T/V eða D168A/T hjá 7. Fimm þessara 10 voru með blöndu af V36M, Y56H, R155K/T eða D168A/E í NS3 við upphaf og eftir meðferð. Allir sem voru með arfgerð 1 og veirufraðilegan brest voru með eitt eða fleiri NS5A skiptihvörf L/M28M/T/V, Q30E/G/H/K/L/R, L31M, P32 brotthvarf, H58C/D eða Y93H við upphaf og meðferðartengd NS5A skiptihvörf M28A/G, P29Q/R, Q30K, H58D eða Y93H til viðbótar komu fram hjá 7 sjúklingum við meðferðarbrest.

Þrettán af 177 einstaklingum með langvinna lifrabólgu C af arfgerð 1 (veirufraðilegur brestur var í öllum tilfellum sýking af arfgerð 1a) sem höfðu áður fengið meðferð með NS5A hemli auk sofosbuvirs með Maviret í rannsókn B16-439 í 12 vikur (9 af 13) eða 16 vikur (4 af 13) urðu fyrir veirufraðilegum bresti. Af þeim 13 sem urðu fyrir veirufraðilegum bresti sáust meðferðartengd NS3 skipti hjá 4 einstaklingum við meðferðarbrest: A156V (n = 2) eða R155W + A156G (n = 2); 3 af þessum 4 einstaklingum voru einnig með Q80K við upphaf og við meðferðarbrest. Hjá tólf af 13 einstaklingum sem urðu fyrir veirufraðilegum bresti sást ein NS5A fjölbreytni eða fleiri við einkennandi aminosýrustöður (M28V/T, Q30E/H/N/R, L31M/V, H58D, E62D/Q eða Y93H/N) við upphaf og hjá 10 af 13 komu fram frekari NS5A skipti (M28A/S/T (n = 3), Q30N (n = 1), L31M/V (n = 2), P32del (n = 1), H58D (n = 4), E62D (n = 1)) við meðferðarbrest.

Áhrif aminosýrufjölbreytni HCV í upphafi meðferðarsvörunar

Sameinuð greining var gerð hjá þeim fullorðnu einstaklingum sem höfðu ekki fengið meðferð og þeim sem höfðu fengið meðferð með pegyleruðu interferoni, ribavirini og/eða sofosbuviri sem fengu Maviret í 2. og 3. stigs klínískum rannsóknnum til að kanna tengsl fjölbreytni við upphaf og meðferðarniðurstöðu og til að lýsa skiptihvörfum við veirufraðilegan brest. Fjölbreytni við upphaf með hliðsjón af undirflokkasértækri viðmiðunarröð við aminosýrur í stöðu 155, 156, og 168 í NS3, og 24, 28, 30, 31, 58, 92 og 93 í NS5A var metið við 15% greiningarmörk með háafkasta-raðgreiningu (next-generation sequencing). Fjölbreytni við upphaf í NS3 greindist hjá 1,1% (9/845) með HCV sýkingu af arfgerð 1, 0,8% (3/398) með arfgerð 2, 1,6% (10/613) með arfgerð 3, 1,2% (2/164) með

arfgerð 4, 41,9% (13/31) með arfgerð 5 og 2,9% (1/34) með arfgerð 6. Fjölbreytni við upphaf í NS5A greindist hjá 26,8% (225/841) með HCV sýkingu af arfgerð 1, 79,8% (331/415) með arfgerð 2, 22,1% (136/615) með arfgerð 3, 49,7% (80/161) með arfgerð 4, 12,9 % (4/31) með arfgerð 5 og 54,1% (20/37) með arfgerð 6.

Arfgerð 1, 2, 4, 5, og 6: Fjölbreytni við upphaf hjá arfgerð 1, 2, 4, 5 og 6 hafði engin áhrif á meðferðarniðurstöður.

Arfgerð 3: Hjá einstaklingum sem fengu ráðlagða meðferð (n=313) hafði fjölbreytni við upphaf í NS5A (Y93H meðtalin) eða NS3 engin áhrif á meðferðarniðurstöður. Hjá öllum (15/15) með Y93H og 77% (17/22) með A30K í NS5A við upphaf náðist viðvarandi veirusvörun í 12 vikur. Algengi A30K og Y93H í upphafi var 7,0% og 4,8% í sömu röð. Hæfni til að meta áhrif grunnildis fjölbreytni í NS5A var takmörkuð hjá einstaklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður með skorpulifur og einstaklingum sem höfðu fengið meðferð vegna lágs algengis A30K (3,0%, 4/132) eða Y93H (3,8%, 5/132).

Víxlónæmi

In vitro upplýsingar benda til að meirihluti skiptihvarfa sem tengjast ónæmi í NS5A í aminosýrustöðu 24, 28, 30, 31, 58, 92 eða 93 sem hefur í för með sér ónæmi fyrir ombitasvir, daclatasvir, ledipasvir, elbasvir eða velpatasvir eru enn næm fyrir pibrentasviri. Sumar samsetningar NS5A skiptihvarfa í þessum stöðum sýndu lækkun á næmni fyrir pibrentasviri. Glecaprevir var fullkomlega virkt gegn ónæmistengdum skiptihvörfum í NS5A en pibrentasvir var fullkomlega virkt gegn ónæmistengdum skiptihvörfum í NS3. Glecaprevir og pibrentasvir voru bæði fullkomlega virk gegn ónæmistengdum skiptihvörfum í NS5B núkleotíðhemlum og NS5B hemlum sem ekki eru núkleotíð.

Verkun og öryggi

Í töflu 7 er yfirlit yfir klínískar rannsóknir með Maviret hjá fullorðnum einstaklingum og unglungum með HCV sýkingu af arfgerð 1, 2, 3, 4, 5 eða 6.

Tafla 7: Klínískar rannsóknir með Maviret hjá sjúklingum með HCV af arfgerð 1, 2, 3, 4, 5 eða 6

| Arfgerð | Klínísk rannsókn | Rannsóknarsnið |
|--|--------------------------|--|
| TN og PRS-TE sjúklingar án skorpulifrar | | |
| Arfgerð 1 | ENDURANCE-1 ^a | Maviret í 8 (n=351) eða 12 vikur (n=352) |
| | SURVEYOR-1 | Maviret í 8 vikur (n=34) |
| Arfgerð 2 | ENDURANCE-2 | Maviret (n=202) eða lyfleysa (n=100) í 12 vikur |
| | SURVEYOR-2 ^b | Maviret í 8 vikur (n=199) eða 12 vikur (n=25) |
| Arfgerð 3 | ENDURANCE-3 | Maviret í 8 (n=157) eða 12 vikur (n=233) Sofosbuvir + daclatasvir í 12 vikur (n=115) |
| | SURVEYOR-2 | Maviret í 8 (TN eingöngu, n=29) eða 12 vikur (n=76) eða 16 vikur (TE aðeins, n=22) |
| Arfgerð 4, 5, 6 | ENDURANCE-4 | Maviret í 12 vikur (n=121) |
| | ENDURANCE-5,6 | Maviret í 8 vikur (n=75) |
| | SURVEYOR-1 | Maviret í 12 vikur (n=32) |
| | SURVEYOR-2 ^c | Maviret í 8 vikur (n=58) |
| Arfgerð 1-6 | VOYAGE-1 ^f | Maviret í 8 vikur (arfgerð 1, 2, 4, 5 og 6 og arfgerð 3 TN) (n=356) eða 16 vikur (arfgerð 3 TE eingöngu) (n=6) |

| TN og PRS-TE sjúklingar með skorpulifur | | |
|--|-----------------------------|---|
| Arfgerð 1, 2, 4, 5, 6 | EXPEDITION-1 | Maviret í 12 vikur (n=146) |
| Arfgerð 3 | SURVEYOR-2 ^d | Maviret í 12 vikur (TN eingöngu, n=64) eða 16 vikur (TE eingöngu, n=51) |
| Arfgerð 5, 6 | ENDURANCE-5,6 | Maviret í 12 vikur (n=9) |
| Arfgerð 1-6 | VOYAGE-2 ^f | Maviret í 12 vikur (arfgerð 1, 2, 4, 5 og 6 og arfgerð 3 TN) (n=157) eða 16 vikur (arfgerð 3 TE eingöngu) (n=3) |
| Arfgerð 1-6 | EXPEDITION-8 | Maviret í 8 vikur (n=343) (TN eingöngu) |
| Sjúklingar með langvinnan nýrnasjúkdóm, stig 3b, 4 og 5, með eða án skorpulifrar | | |
| Arfgerð 1-6 | EXPEDITION-4 | Maviret í 12 vikur (n=104) |
| Arfgerð 1-6 | EXPEDITION-5 | Maviret í 8 vikur (n=84) eða 12 vikur (n=13) eða 16 vikur (n=4) |
| Sjúklingar sem hafa fengið NS5A hemil og/eða próteasahemil, með eða án skorpulifrar | | |
| Arfgerð 1, 4 | MAGELLAN-1 ^e | Maviret í 12 vikur (n=66) eða 16 vikur (n=47) |
| Arfgerð 1 | B16-439 | Maviret í 12 vikur (n=78) eða 16 vikur (n=78) eða Maviret + RBV í 12 vikur (n=21) ^g |
| Sjúklingar sýktir af HCV/HIV-1 samhliða, með eða án skorpulifrar | | |
| Arfgerð 6 | EXPEDITION-2 | Maviret í 8 vikur (n=137) eða 12 vikur (n=16) |
| Lifrar- eða nýrnaþegar | | |
| Arfgerð 6 | MAGELLAN-2 | Maviret í 12 vikur (n=100) |
| Sjúklingar á unglingsaldri (12 til <18 ára) | | |
| Arfgerð 1-6 | DORA (hluti 1) ^a | Maviret í 8 vikur (n=44) eða 16 vikur (n=3) |

TN=treatment naïve (sjúklingar sem hafa ekki fengið meðferð áður), PRS-TE= treatment experienced (sjúklingar sem hafa fengið meðferð áður) (m.a. fyrri meðferð með pegIFN (eða IFN) og/eða RBV og/eða sofosbuvir).

a. ENDURANCE-1 felur í sér 33 sjúklinga sem voru smitaðir af HIV-1 samhliða. DORA felur í sér 2 sjúklinga sem voru smitaðir af HIV-1 samhliða.

b. Arfgerð 2 úr SURVEYOR-2 hluta 1 og 2 - Maviret í 8 vikur (n=54) eða 12 vikur (n=25); Arfgerð 2 úr SURVEYOR-2 hluta 4 - Maviret í 8 vikur (n=145).

c. Arfgerð 3 án skorpulifrar úr SURVEYOR-2 hluta 1 og 2 - Maviret í 8 vikur (n=29) eða 12 vikur (n=54); Arfgerð 3 án skorpulifrar úr SURVEYOR-2 hluta 3 - Maviret í 12 vikur (n=22) eða 16 vikur (n=22).

d. Arfgerð 3 með skorpulifur úr SURVEYOR-2 hluta 2 - Maviret í 12 vikur (n=24) eða 16 vikur (n=4); Arfgerð 3 með skorpulifur úr SURVEYOR-2 hluta 3 - Maviret í 12 vikur (n=40) eða 16 vikur (n=47).

e. Arfgerð 1, 4 úr MAGELLAN-1 hluta 1 - Maviret í 12 vikur (n=22); Arfgerð 1, 4 úr MAGELLAN-1 hluta 2 - Maviret í 12 vikur (n=44) eða 16 vikur (n=47).

f. VOYAGE-1 og VOYAGE-2 voru asískar svæðarannsóknir.

g. Maviret er ekki ráðlagt sem endurmeðferð hjá sjúklingum sem hafa áður fengið NS3/4A og/eða NS5A hemla (sjá kafla 4.4).

Gildi HCV RNA í sermi voru mæld meðan á klínísku rannsóknunum stóð samkvæmt Roche COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV prófi (útgáfa 2.0) með lægri magngreiningarmörk 15 a.e./ml (nema í SURVEYOR-1 og SURVEYOR-2 sem var samkvæmt Roche COBAS TaqMan real-time reverse transcriptase-PCR (RT-PCR) greiningu v. 2.0 með lægri magngreiningarmörk 25 a.e./ml). Viðvarandi veirufræðileg svörun (SVR12) skilgreind sem HCV RNA undir lægri magngreiningarmörkum í 12 vikur eftir lok meðferðar var aðalendapunkturinn í öllum rannsóknunum fyrir ákvörðun á lækningarhlutfalli HCV.

Klínískar rannsóknir hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið meðferð áður eða sem hafa fengið meðferð áður, með eða án skorpulifrar

Hjá þeim 2.409 fullorðnu einstaklingum sem voru með lifrarsjúkdóm en starfhæfa lifur (með eða án skorpulifrar) sem fengu meðferð og höfðu eða höfðu ekki fengið meðferð áður með samsetningum með peginterferoni, ribavirini og/eða sofosbuviri var miðgildi aldurs 53 ár (á bilinu: 19 til 88); 73,3%

höfðu ekki fengið meðferð áður, 26,7% höfðu fengið meðferð áður með samsetningu sem innihélt annaðhvort sofosbuvir, ribavirin og/eða peginterferon; 40,3% voru með HCV af arfgerð 1; 19,8% voru með HCV af arfgerð 2; 27,8% voru með HCV af arfgerð 3; 8,1% voru með HCV af arfgerð 4; 3,4% voru með HCV af arfgerð 5-6; 13,1% voru ≥ 65 ára; 56,6% voru karlar; 6,2% voru svartir; 12,3% voru með skorpulífur; 4,3% voru með alvarlega skerta nýrnastarfsemi eða lokastignýrnasjúkdóm; hjá 20,0% var líkamspýngdarstuðull a.m.k. 30 kg/m²; 7,7% voru sýktir af HIV-1 samhliða og miðgildi upphafsgildis HCV RNA var 6,2 log₁₀ a.e./ml.

Tafla 8: Viðvarandi veirusvörun í 12 vikur hjá fullorðnum einstaklingum sem ekki höfðu fengið meðferð og höfðu fengið meðferð áður^a með peginterferoni, ribavirini og / eða sofosbuviri með arfgerð 1, 2, 4, 5 og 6 sem fengu ráðlagða meðferðarlengd (sameinuð gögn frá ENDURANCE-1^b, SURVEYOR -1, -2 og EXPEDITION-1, 2^b, -4 og 8)

| | Arfgerð 1 | Arfgerð 2 | Arfgerð 4 | Arfgerð 5 | Arfgerð 6 |
|--|--------------------|--------------------|------------------|---------------|------------------|
| Viðvarandi veirusvörun í 12 vikur hjá einstaklingum án skorpulífrar | | | | | |
| 8 vikur | 99,2% (470/474) | 98,1% (202/206) | 95,2% (59/62) | 100% (2/2) | 92,3% (12/13) |
| Útkoma hjá einstaklingum án viðvarandi veirusvörunar í 12 vikur | | | | | |
| Veirufræðilegur brestur á meðferðartíma | 0,2% (1/474) | 0% (0/206) | 0% (0/62) | 0% (0/2) | 0% (0/13) |
| Bakslag ^c | 0% (0/471) | 1,0% (2/204) | 0% (0/61) | 0% (0/2) | 0% (0/13) |
| Aðrir ^d | 0,6% (3/474) | 1,0% (2/206) | 4,8% (3/62) | 0% (0/2) | 7,7% (1/13) |
| Viðvarandi veirusvörun í 12 vikur hjá einstaklingum með skorpulífur | | | | | |
| 8 vikur | 97,8% (226/231) | 100% (26/26) | 100% (13/13) | 100% (1/1) | 100% (9/9) |
| 12 vikur | 96,8% (30/31) | 90,0% (9/10) | 100% (8/8) | --- | 100% (1/1) |
| Útkoma hjá sjúklingum án viðvarandi veirusvörunar í 12 vikur | | | | | |
| Veirufræðilegur brestur á meðferðartíma | 0% (0/262) | 0% (0/36) | 0% (0/21) | 0% (0/1) | 0% (0/10) |
| Bakslag ^c | 0,4% (1/256) | 0% (0/35) | 0% (0/20) | 0% (0/1) | 0% (0/10) |
| Aðrir ^d | 1,9% (5/262) | 2,8% (1/36) | 0% (0/21) | 0% (0/1) | 0% (0/10) |

a. Hlutfall einstaklinga með fyrri meðferðarreynslu á peginterferoni, ribavirini og/eða sofosbuviri er 26%, 14%, 24%, 0% og 13% fyrir arfgerð 1, 2, 4, 5 og 6, í sömu röð. Enginn sjúklingur með arfgerð 5 var með fyrri meðferðarreynslu á peginterferoni, ribavirini og/eða sofosbuviri og 3 sjúklingar með arfgerð 6 voru með fyrri meðferðarreynslu á peginterferoni, ribavirini og eða sofosbuviri.

b. Felur í sér 154 sjúklinga í heild sem einnig eru sýktir með HIV-1 úr ENDURANCE-1 OG EXPEDITION-2 sem fengu ráðlagðan meðferðartíma.

c. Bakslag er skilgreint sem HCV RNA \geq lægri magngreiningarmörk við svörun í lok meðferðar hjá þeim sem luku meðferð.

d. Felur í sér einstaklinga sem hættu vegna aukaverkana, fundust ekki við eftirfylgni, eða hættu í rannsókninni.

Af þeim sem voru með veirusýkingu af arfgerð 1, 2, 4, 5 eða 6 með lokastigs nýrnasjúkdóm og tóku þátt í EXPEDITION-4 náðist viðvarandi veirusvörun í 12 vikur án veirufræðilegs brests hjá 97,8% (91/93).

Klínísk rannsókn hjá einstaklingum með sýkingu af arfgerð 5 eða 6

ENDURANCE-5,6 var opin rannsókn hjá 84 fullorðnum einstaklingum með HCV sýkingu af arfgerð 5 (N=23) eða 6 (N=61) sem ekki höfðu fengið meðferð áður eða voru með fyrri meðferðarreynslu á peginterferoni, ribavirini og/eða sofosbuviri. Einstaklingar án skorpulifrar fengu Maviret í 8 vikur og einstaklingar með skorpulifur en starfhæfa lifur fengu Maviret í 12 vikur. Hjá 84 einstaklingum sem fengu meðferð, var miðgildi aldurs 59 ár (á bilinu 24-79); 27% voru með HCV arfgerð 5; 73% með arfgerð 6; 54% voru konur; 30% voru af hvítum kynstofni; 68% voru asískir; 90% höfðu ekki fengið meðferð við HCV áður; 11% voru með skorpulifur en starfhæfa lifur.

Heildartíðni viðvarandi veirusvörunar í 12 vikur var 97,6% (82/84). Heildartíðni viðvarandi veirusvörunar í 12 vikur var 95,7% (22/23) hjá einstaklingum með sýkingu af arfgerð 5 og 98,4% (60/61) hjá einstaklingum með sýkingu af arfgerð 6. Einn einstaklingur með sýkingu af arfgerð 5 sem ekki hafði fengið meðferð áður, án skorpulifrar fékk bakslag og einn einstaklingur með sýkingu af arfgerð 6 með skorpulifur en starfhæfa lifur varð fyrir veirufræðilegum bresti meðan á meðferðinni stóð.

Einstaklingar með sýkingu af arfgerð 1, 2, 4, 5 eða 6 með skorpulifur sem fengu Maviret í 8 vikur

Öryggi og verkun Maviret, sem gefið var í 8 vikur fullorðnum einstaklingum með arfgerð 1,2,4,5 eða 6 með skorpulifur en starfhæfa lifur sem ekki höfðu áður fengið meðferð, var metin í stakarma opinni rannsókn (EXPEDITION-8).

Hjá 280 einstaklingum sem fengu meðferð var miðgildi aldurs 60 ár (á bilinu 34 til 88); 81,8% voru með HCV arfgerð 1; 10% voru með HCV arfgerð 2; 4,6% voru með HCV arfgerð 4; 0,4% voru með HCV arfgerð 5; 3,2% voru með HCV arfgerð 6; 60% voru karlar; 9,6% voru af svörtum kynstofni.

Heildartíðni viðvarandi veirusvörunar í 12 vikur var 98,2% (275/280). Enginn veirufræðilegur brestur kom fram.

Einstaklingar með sýkingu af arfgerð 3

Sýnt var fram á verkun Maviret hjá einstaklingum sem höfðu eða höfðu ekki fengið meðferð áður með samsetningunum peginterferon, ribavirin og/eða sofosbuvir með langvinna lifrabólgu C veirusýkingu af arfgerð 3 í klínísku rannsóknunum ENDURANCE-3 (fullorðnir sem höfðu ekki fengið meðferð áður, án skorpulifrar), EXPEDITION-8 (fullorðnir sem höfðu ekki fengið meðferð áður, með skorpulifur) og SURVEYOR-2, hluti 3 (fullorðnir með og án skorpulifrar og/eða sem höfðu fengið meðferð áður).

ENDURANCE-3 var slembuð að hluta, opin rannsókn með virkum samanburði hjá einstaklingum með sýkingu af arfgerð 3 sem hafa ekki fengið meðferð áður. Einstaklingum var slembiraðað (2:1) og fengu Maviret í 12 vikur eða samsetninguna sofosbuvir og daclatasvir í 12 vikur; síðan kom þriðji hópurinn inn í rannsóknina (sem var ekki slembaður) og fékk Maviret í 8 vikur. EXPEDITION-8 var opin rannsókn á hópi einstaklinga með skorpulifur en starfhæfa lifur og sýkingu af arfgerð 1, 2, 3, 4, 5 eða 6 sem ekki höfðu fengið meðferð áður og fengu Maviret í 8 vikur. SURVEYOR-2, hluti 3 var opin rannsókn þar sem verkun Maviret í 16 vikur var metin hjá einstaklingum með sýkingu af arfgerð 3 án skorpulifrar eða með skorpulifur en starfhæfa lifur sem höfðu fengið meðferð áður. Hjá þeim sem höfðu fengið meðferð áður hafði fyrri meðferð sem innihélt sofosbuvir brugðist hjá 46% (42/91).

Tafla 9: Viðvarandi veirusvörun í 12 vikur (SVR12) hjá einstaklingum, sem hafa ekki fengið meðferð áður, með veirusýkingu arfgerð 3 án skorpulifrar (ENDURANCE-3)

| Viðvarandi veirusvörun | Maviret 8 vikur N=157 | Maviret 12 vikur N=233 | SOF+DCV 12 vikur N=115 |
|---|--|---------------------------|---------------------------|
| | 94,9% (149/157) | 95,3% (222/233) | 96,5% (111/115) |
| | Meðferðarmunur -1,2%; 95% öryggisbil (-5,6% til 3,1%) | | |
| | Meðferðarmunur -0,4%; 97,5% öryggisbil (-5,4% til 4,6%) | | |
| Útkoma hjá sjúklingum án SVR12 | | | |
| Veirufraðilegur brestur á meðferðartíma | 0,6% (1/157) | 0,4% (1/233) | 0% (0/115) |
| Bakslag ^a | 3,3% (5/150) | 1,4% (3/222) | 0,9% (1/114) |
| Aðrir ^b | 1,3% (2/157) | 3,0% (7/233) | 2,6% (3/115) |

a. Bakslag er skilgreint sem HCV RNA \geq lægri magngreiningarmörk við svörun í lok meðferðar hjá þeim sem luku meðferð.

b. Þar með taldir einstaklingar sem hættu vegna aukaverkana, fundust ekki við eftirfylgni, eða hættu í rannsókninni.

Í samsettri greiningu hjá fullorðnum sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður án skorpulifrar (þar með talið 2. og 3. stigs gögn) þar sem SVR12 var metið samkvæmt tilvist A30K við upphaf, var töluvert lægra SVR12 hlutfall hjá sjúklingum með A30K sem fengu meðferð í 8 vikur samanborið við þá sem fengu meðferð í 12 vikur [78% (14/18) á móti 93% (13/14)].

Tafla 10: Viðvarandi veirusvörun í 12 vikur (SVR12) hjá einstaklingum með veirusýkingu arfgerð 3, með eða án skorpulifrar (SURVEYOR-2, hluti 3 og EXPEDITION-8)

| | Þeir sem hafa ekki fengið meðferð áður, með skorpulifur | Þeir sem hafa ekki fengið meðferð áður, með skorpulifur | Þeir sem hafa fengið meðferð áður, með eða án skorpulifrar |
|---|---|---|--|
| | MAVIRET 8 vikur (N=63) | MAVIRET 12 vikur (N=40) | MAVIRET 16 vikur (N=69) |
| Viðvarandi veirusvörun | 95,2% (60/63) | 97,5% (39/40) | 95,7% (66/69) |
| Útkoma hjá sjúklingum án SVR12 | | | |
| Veirufraðilegur brestur á meðferðartíma | 0% (0/63) | 0% (0/40) | 1,4% (1/69) |
| Bakslag ^a | 1,6% (1/62) | 0% (0/39) | 2,9% (2/68) |
| Aðrir ^b | 3,2% (2/63) | 2,5% (1/40) | 0% (0/69) |
| Viðvarandi veirusvörun samkvæmt stöðu skorpulifrar | | | |
| Án skorpulifrar | NA | NA | 95,5% (21/22) |
| Með skorpulifur | 95,2% (60/63) | 97,5% (39/40) | 95,7% (45/47) |

a. Bakslag er skilgreint sem HCV RNA \geq lægri magngreiningarmörk við svörun í lok meðferðar hjá þeim sem luku meðferð.

b. Þar með taldir einstaklingar sem hættu vegna aukaverkana, fundust ekki við eftirfylgni, eða hættu í rannsókninni.

Af þeim sem eru með veirusýkingu af arfgerð 3 með lokastignýrnasjúkdóm og tóku þátt í EXPEDITION-4, náðist viðvarandi veirusvörun í 12 vikur hjá 100% (11/11)

Einstaklingar með sýkingu af arfgerð 3b

Arfgerð 3b er undirflokkur sem greint var frá hjá tiltölulega fáum HCV-sýktum sjúklingum í Kína og í nokkrum löndum í Suður- og Suðaustur-Asíu en í mjög sjaldgæfum tilvikum utan þessara svæða. Rannsóknirnar VOYAGE-1 og VOYAGE-2 voru gerðar í Kína, Singapúr og Suður-Kóreu hjá fullorðnum einstaklingum sýktum af HCV arfgerð 1-6 án skorpulifrar (VOYAGE-1) eða með skorpulifur en starfhæfa lifur (VOYAGE-2) sem höfðu ekki fengið meðferð áður eða sem höfðu fengið meðferð áður með samsetningum með interferoni, peginterferoni, ribavirini og/eða sofosbuviri. Allir þátttakendur án skorpulifrar fengu Maviret í 8 vikur og þeir sem voru með skorpulifur en starfhæfa lifur fengu Maviret í 12 vikur, fyrir utan þá sem voru með arfgerð 3 með fyrri meðferðarreynslu á peginterferoni, ribavirini og/eða sofosbuviri sem fengu Maviret í 16 vikur. Heildartíðni viðvarandi veirusvörunar í 12 vikur var 97,2% (352/362) í VOYAGE-1 og 99,4% (159/160) í VOYAGE-2.

Hjá þeim sem voru með arfgerð 3b án skorpulifrar var gildi fyrir tíðni viðvarandi veirusvörunar í 12 vikur tölulega lægra eða 58,3% (7/12) [62,5% (5/8) hjá þeim sem höfðu ekki fengið meðferð áður og 50% (2/4) hjá þeim sem voru með fyrri meðferðarreynslu á peginterferoni, ribavirini og/eða sofosbuviri] samanborið við þá sem voru með arfgerð 3a án skorpulifrar (92,9% (13/14)). Þeir þátttakendur með arfgerð 3b sem höfðu ekki fengið meðferð áður fengu bakslag og tveir með arfgerð 3b með fyrri meðferðarreynslu á peginterferoni, ribavirini og/eða sofosbuviri urðu fyrir veirufræðilegum bresti meðan á meðferðinni stóð. Hjá þeim sem voru með skorpulifur en starfhæfa lifur var heildartíðni viðvarandi veirusvörunar í 12 vikur hjá þeim sem voru með arfgerð 3b 87,5% (7/8) [85,7% (6/7) hjá þeim sem höfðu ekki fengið meðferð áður og 100% (1/1) hjá þeim sem voru með fyrri meðferðarreynslu á peginterferoni, ribavirini og/eða sofosbuviri] og 100% (6/6) hjá þeim sem voru með arfgerð 3a. Bakslag varð hjá einum þátttakanda með arfgerð 3b sem hafði ekki fengið meðferð áður.

Heildar SVR12 úr klínísku rannsóknunum hjá fullorðnum einstaklingum sem hafa ekki fengið meðferð áður eða fengið meðferð áður, með eða án skorpulifrar

Hjá einstaklingum sem höfðu ekki fengið meðferð áður eða höfðu fengið meðferð með samsetningum interferons, peginterferons, ribavirins og/eða sofosbuvirs og fengu ráðlagða meðferðarlengd náðist SVR12 hjá 97,5% (1.395/1.431) en veirufræðilegur brestur varð hjá 0,2% (3/1.431) á meðferðartíma og 0,9% (12/1.407) fékk bakslag eftir að meðferð lauk.

Hjá einstaklingum sem höfðu ekki fengið meðferð áður eða höfðu fengið meðferð með samsetningum interferons, peginterferons, ribavirins og/eða sofosbuvirs með starfhæfa skorpulifur og fengu ráðlagða meðferðarlengd náðist SVR12 hjá 97,1% (431/444) (þar af náðu 97,7% (335/343) þeirra sem ekki höfðu fengið meðferð áður SVR12) en veirufræðilegur brestur varð hjá 0,2% (1/444) á meðferðartíma og 0,9% (4/434) fékk bakslag eftir að meðferð lauk.

Hjá einstaklingum sem höfðu ekki fengið meðferð áður án skorpulifrar og fengu ráðlagða meðferðarlengd í 8 vikur náðist SVR12 hjá 97,5% (749/768) en veirufræðilegur brestur varð hjá 0,1% (1/768) á meðferðartíma og 0,7% (5/755) fékk bakslag eftir að meðferð lauk.

Hjá einstaklingum sem höfðu fengið meðferð með samsetningum interferons, peginterferons, ribavirins og/eða sofosbuvirs án skorpulifrar og fengu ráðlagða meðferðarlengd náðist SVR12 hjá 98,2% (215/219) en veirufræðilegur brestur varð hjá 0,5% (1/219) á meðferðartíma og 1,4% (3/218) fékk bakslag eftir að meðferð lauk.

Þar sem HIV-1 sýking var samhliða hafði það ekki áhrif á verkun. SVR12 hlutfallið hjá sjúklingum sýktum af HCV/HIV-1 samhliða sem höfðu ekki fengið meðferð áður eða höfðu fengið meðferð með samsetningum interferons, peginterferons, ribavirins og/eða sofosbuvirs og fengu meðferð í 8 eða 12 vikur (án skorpulifrar eða með starfhæfa skorpulifur, í þeirri röð) var 98,2% (165/168) úr ENDURANCE-1 og EXPEDITION-2. Veirufræðilegur brestur varð hjá einum einstaklingi (0,6%; 1/168) á meðferðartíma og enginn (0%; 0/166) fékk bakslag.

Klínísk rannsókn hjá lifrar- eða nýrnaþegum

MAGELLAN-2 var einarma opin rannsókn með 100 fullorðnum lifrar- eða nýrnaþegum með lifrabólgu C veirusýkingu af arfgerð 1-6 án skorpulifrar sem fengu Maviret í 12 vikur. Í rannsókninni voru einstaklingar sem höfðu ekki fengið meðferð við lifrabólgu C áður eða sem höfðu fengið meðferð áður með samsetningum með (peg) interferoni, ribavirini og/eða sofosbuviri fyrir utan þá sem voru með arfgerð 3 en enginn þeirra hafði fengið meðferð áður.

Hjá þeim 100 sem fengu meðferð var miðgildi aldurs 60 ár (á bilinu: 39 til 78); 57% voru með HCV af arfgerð 1, 13% voru með HCV af arfgerð 2, 24% voru með HCV af arfgerð 3, 4% voru með HCV af arfgerð 4, 2% voru með HCV af arfgerð 6; 75% voru karlar; 8% voru svartir; 66% höfðu ekki fengið meðferð við HCV áður; enginn var með skorpulifur og hjá 80% var upphafsgildi trefjunar F0 eða F1; 80% voru lifrarþegar og 20% voru nýrnaþegar. Ónæmisbælandi lyf sem voru leyfð samhliða voru ciclosporin \leq 100 mg/sólarhring, tacrolimus, sirolimus, everolimus, azathioprin, mycophenolicsýra, prednison og prednisolon.

Heildartíðni viðvarandi veirusvörunar í 12 vikur hjá þeim sem höfðu fengið ígræðslu var 98,0% (98/100). Eitt bakslag varð og enginn veirufraðilegur brestur kom fram á meðferðartímanum.

Klínísk rannsókn hjá einstaklingum með skerta nýrnastarfsemi

EXPEDITION-5 var opin rannsókn hjá 101 fullorðnum einstaklingi með lifrabólgu C veirusýkingu af arfgerð 1-6 án skorpulifrar eða með skorpulifur en starfhæfa lifur og langvinnan nýrnasjúkdóm, stig 3b, 4 eða 5. Einstaklingar höfðu ýmist ekki fengið meðferð áður eða fengið meðferð áður með samsetningu af með (peg) interferoni, ribavirini og/eða sofosbuviri og fengu Maviret í 8, 12 eða 16 vikur eftir samþykkttri meðferðarlengd.

Hjá þeim 101 einstaklingi sem fékk meðferð var miðgildi aldurs 58 ár (á bilinu 32-87); 53% voru með HCV af arfgerð 1; 27% voru með HCV af arfgerð 2; 15% voru með HCV af arfgerð 3; 4% voru með HCV af arfgerð 4; 59% voru karlar; 73% voru af hvítum kynstofni; 80% höfðu ekki áður fengið meðferð við HCV; 13% voru með skorpulifur og hjá 65% var upphafsgildi trefjunar F0 eða F1; 7% voru með langvinnan nýrnasjúkdóm á stigi 3b; 17% voru með langvinnan nýrnasjúkdóm á stigi 4 og 76% voru með langvinnan nýrnasjúkdóm á stigi 5 (allir voru á skilunarmeðferð); 84 einstaklingar fengu meðferð í 8 vikur, 13 einstaklingar fengu meðferð í 12 vikur og 4 einstaklingar fengu meðferð í 16 vikur.

Heildartíðni viðvarandi veirusvörunar í 12 vikur var 97% (98/101). Enginn veirufraðilegur brestur kom fram.

Lengd viðvarandi veirusvörunar

Í langtímarannsókn með eftirfylgni (M13-576) sást viðvarandi veirusvörun fram að síðustu eftirfylgniskoðun hjá 99,5% (374/376) fullorðnum einstaklingum sem höfðu náð viðvarandi veirusvörun í 12 vikur (miðgildislengd eftirfylgni: 35,5 mánuðir): 100%, 99,6% og 95,8% einstaklinga sem höfðu fengið meðferð með Maviret í 8, 12 og 16 vikur, í þeirri röð. Af þeim 2 einstaklingum sem ekki viðhéldu viðvarandi veirusvörun kom síðbúið bakslag hjá öðrum þeirra 390 dögum eftir meðferð með Maviret og hjá hinum kom upp HVC-endursýking af annarri arfgerð.

Aldraðir

Klínískar rannsóknir á Maviret tóku til 328 sjúklinga 65 ára og eldri (13,8% af heildarþátttakendum). Svörunartíðni hjá sjúklingum \geq 65 ára var svipuð og hjá sjúklingum $<$ 65 ára hjá öllum meðferðarhópunum.

Börn

DORA (hluti 1) var opin rannsókn til að leggja mat á öryggi og verkun hjá unglingum á aldrinum 12 ára til yngri en 18 ára, sem fengu Maviret 300 mg/120 mg (þrjár 100 mg/40 mg filmuhúðaðar töflur) í 8 eða 16 vikur. 47 einstaklingar voru skráðir í DORA (hluta 1). Miðgildi aldurs var 14 ár (bil: 12 til 17); 79% voru með HCV af arfgerð 1, 6% voru með HCV af arfgerð 2, 9% voru með HCV af arfgerð 3, 6% voru með HCV af arfgerð 4; 55% voru konur; 11% voru svartir; 77% höfðu ekki fengið meðferð við HCV áður; 23% voru með fyrri meðferðarreynslu af interferoni; 4% voru sýktir af HIV samhliða; enginn var með skorpulifur; meðaltalsþyngd var 59 kg (bil: 32 til 109 kg).

Heildar SVR12 hlutfallið var 100% (47/47). Enginn einstaklingur varð fyrir veirufraðilegum bresti.

Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Maviret kynni fyrir rannsóknarupplýsingar úr DORA hluti 2 þar sem lagt var mat á öryggi og verkun Maviret skömmtunar á kynni miðað við þyngd í 8, 12 eða 16 vikur hjá börnum frá 3 ára aldri til yngri en 12 ára.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjafraðilegir eiginleikar virku efna í Maviret eru sýndir í töflu 11.

Tafla 11: Eiginleikar lyfjavarfa virku efna Maviret hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum

| | Glecaprevir | Pibrentasvir |
|---|-------------------------|-------------------------------|
| Frásög | | |
| T _{max} (klst.) ^a | 5,0 | 5,0 |
| Áhrif máltíðar (miðað við fastandi ástand) ^b | ↑ 83-163% | ↑ 40-53% |
| Dreifing | | |
| % Bundið plasmapróteinum hjá mönnum | 97,5 | >99,9 |
| Blóð-plasma hlutfall | 0,57 | 0,62 |
| Umbrot | | |
| Umbrot | afleidd | engin |
| Brotthvarf | | |
| Aðalbrotthvarfsleið | gall útskilnaður | gall útskilnaður |
| t _{1/2} (klst.) við jafnvægi | 6 - 9 | 23 - 29 |
| % skammts sem skilst út með þvagi ^c | 0,7 | 0 |
| % skammts sem skilst út með hægðum ^c | 92,1 ^d | 96,6 |
| Flutningur | | |
| Hvarfefni flutningskerfis | P-gp, BCRP og OATP1B1/3 | P-gp og ekki undanskilið BCRP |

a. Miðgildi T_{max} eftir stakan skammt glecaprevirs og pibrentasvirs hjá heilbrigðum einstaklingum.

b. Meðal altæk útsetning með meðalfituríkri eða fituríkri máltíð.

c. Stakur skammtur [¹⁴C]glecaprevir eða [¹⁴C]pibrentasvir í rannsóknum á jafnvægi milli skammta og útskilnaðar (mass balance studies).

d. Oxandi umbrotsefni eða aukaafurðir þeirra voru 26% af geislavirkum skammti. Engin umbrotsefni glecaprevirs sáust í plasma.

Hjá sjúklingum með langvarandi lifrabólgu C sýkingu án skorpulifrar voru margfeldismeðaltalsgildi AUC₂₄-gildi 13.600 ng klst./ml fyrir glecaprevir og 459 ng klst./ml fyrir pibrentasvir, eftir 3 daga einlyfja meðferð með annaðhvort glecaprevir 300 mg á dag (N=6) eða 120 mg pibrentasvir á dag (N=8). Áætlun um lyfjavarfabreytur með notkun lyfjavarfalíkana þýðis hefur í eðli sínu óvissu vegna skammta sem ekki eru línulegir og víxlverkunar milli glecaprevirs og pibrentasvirs. Byggt á lyfjavarfalíkönunum þýðis fyrir Maviret hjá sjúklingum með langvarandi lifrabólgu C, voru AUC₂₄

gildi við jafnvægi fyrir glecaprevir og pibrentasvir 4.800 og 1.430 ng klst./ml hjá einstaklingum án skorpulifrar (N=1804) og 10.500 og 1.530 ng klst./ml. hjá einstaklingum með skorpulifur (N=280), í sömu röð. Miðað við heilbrigða þátttakendur (N=230) var áætlun þýðis fyrir AUC_{24,ss} svipað (10% munur) fyrir glecaprevir og 34% lægra fyrir pibrentasvir hjá sjúklingum með lifrabólgu C án skorpulifrar.

Línulegt/ólínulegt samband

AUC fyrir glecaprevir jókst meira en á skammtaháðan hátt (1.200 mg á dag hafði 516-falt meiri útsetningu en 200 mg á dag) sem getur tengst metnun á upptöku- og útflæðisflutningskerfum.

AUC fyrir pibrentasvir jókst meira en á skammtaháðan fyrir skammta allt að 120 mg, (yfir 10-föld aukin útsetning við 120 mg á dag samanborið við 30 mg á dag) en sýndi línuleg lyfjahvörf við skammta \geq 120 mg. Ólínuleg aukning útsetningar <120 mg getur tengst metnun útflæðisflutningskerfa.

Aðgengi pibrentasvir þegar það er gefið samhliða glecapreviri er 3-falt á við pibrentasvir eitt og sér. Samhliða notkun pibrentasvirs hefur áhrif í minna mæli á glecaprevir.

Lyfjahvörf hjá sérstökum hópum

Kynþáttur/uppruni

Ekki þarf að aðlaga skammta Maviret út frá kynþætti eða uppruna.

Kyn/þyngd

Ekki þarf að aðlaga skammta Maviret út frá kyni eða líkamsþyngd \geq 45 kg.

Aldraðir

Ekki þarf að aðlaga skammta Maviret hjá öldruðum sjúklingum. Greining á lyfjahvörfum þýðis hjá einstaklingum með lifrabólgu C sýndi að á aldursbilinu (12 til 88 ára) hefur aldur engin klínísk marktæk áhrif á útsetningu fyrir glecapreviri eða pibrentasviri.

Börn

Ekki þarf að aðlaga skammta Maviret hjá börnum 12 ára og eldri eða sem vege a.m.k. 45 kg. Útsetning fyrir glecapreviri og pibrentasviri hjá unglíngum á aldrinum 12 til <18 ára var sambærileg við þá sem var hjá fullorðnum í 2/3. stígs rannsóknunum.

Maviret er fánlegt sem kynri handa börnum á aldrinum 3 ára til yngri en 12 ára og sem vege á bilinu 12 kg til minna en 45 kg og er skammtað miðað við líkamsþyngd. Börn sem vege 45 kg eða meira skulu nota lyfið í töfluformi. Vegna þess að lyfjaformin hafa ólíka lyfjahvarfafraðilega eiginleika eru töflurnar og húðaða kynrið ekki jafngild (interchangeable).

Lyfjahvörf glecaprevirs og pibrentasvirs hafa ekki verið staðfest hjá börnum <3 ára eða sem vege minna en 12 kg.

Skert nýrnastarfsemi

AUC fyrir glecaprevir og pibrentasvir jókst $\leq 56\%$ hjá þeim sem ekki eru með lifrabólgu C með vægt skerta, meðalskerta, alvarlega skerta nýrnastarfsemi eða með lokastígsnýrnasjúkdóm sem ekki eru í skilun miðað við þá sem eru með eðlilega nýrnastarfsemi. AUC fyrir glecaprevir og pibrentasvir var svipað óháð skilun ($\leq 18\%$ munur) hjá þeim sem eru ekki með lifrabólgu C en eru háðir skilun. Í greiningu á lyfjahvörfum þýðis hjá sjúklingum með lifrabólgu C var AUC fyrir glecaprevir 86% hærra og 54% hærra fyrir pibrentasvir hjá sjúklingum með lokastígsnýrnasjúkdóm, óháð skilun miðað við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Búast má við meiri aukningu þegar tekið er tillit til óbundinnar þéttni.

Í heildina voru breytingar á útsetningu fyrir Maviret hjá sjúklingum með lifrabólgu C með skerta nýrnastarfsemi óháð skilun ekki marktækar klínískt.

Skert lifrarárstarfsemi

Við klíniska skammta var AUC fyrir glecaprevir 33% hærra hjá þeim sem eru með Child-Pugh A en hjá þeim sem ekki eru með lifrabólgu C með eðlilega lifrarárstarfsemi, 100% hærra hjá þeim sem eru með Child-Pugh B og 11-falt hærra hjá þeim sem eru með Child-Pugh C. AUC fyrir pibrentasvir var svipað hjá þeim sem eru með Child-Pugh A, 26% hærra hjá þeim sem eru með Child-Pugh B og 114% hærra hjá þeim sem eru með Child-Pugh C. Búast má við meiri aukningu þegar tekið er tillit til óbundinnar þéttni.

Greining á lyfjahvörfum þýðis sýndi að eftir gjöf Maviret hjá sjúklingum með lifrabólgu C með skorpulifur en starfhæfa lifur var útsetning fyrir glecapreviri u.þ.b. 2-föld og útsetning fyrir pibrentasviri var svipuð og hjá sjúklingum með lifrabólgu C án skorpulifrar. Orsakir fyrir mismun milli útsetningar glecaprevirs í sjúklingum með langvinna lifrabólgu C með eða án skorpulifrar er ekki þekkt.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Glecaprevir og pibrentasvir höfðu ekki eiturverkun á erfðaeftni í röð *in vitro* eða *in vivo* greininga þ.m.t. stökkbreytandi áhrif í bakteríum, litningafrávik í eítillfrumum úr útæðablóði manna og *in vivo* smákjarnaprófi hjá nagdýrum. Rannsóknir á krabbameinvaldandi áhrifum glecaprevirs og pibrentasvirs hafa ekki verið gerðar.

Engin áhrif á þörun eða frjósemi hvorki hjá kven- né karldýrum sáust eða áhrif á þroska snemma á fósturvísisskeiði hjá nagdýrum við stærsta skammt sem prófaður var. Altæk útsetning (AUC) fyrir glecapreviri og pibrentasviri var u.þ.b. 63 og 102-falt hærri í sömu röð en útsetning hjá mönnum við ráðlagðan skammt.

Í rannsóknum á æxlun hjá dýrum komu engar aukaverkanir á þroska fram þegar hvort virka efni Maviret fyrir sig var gefið meðan á líffæramyndun stóð við útsetningu sem var allt að 53-föld (rottur; glecaprevir) eða 51- og 1,5-föld (mýs og kanínur í sömu röð; pibrentasvir) útsetning hjá mönnum við ráðlagðan skammt af Maviret. Eiturverkun hjá móðurdýri (lystarleysi, minni líkamsþyngd og minni þyngdaraukning) með einhverjum eiturverkunum á fósturvísu (aukning á missi eftir hreiðrun og fósturvísun og lækkun á meðalþyngd fósturs), útilokaði getu til að meta glecaprevir í kanínunum við klíniska útsetningu. Með hvorugu efninu sáust áhrif í rannsóknum á þroska nagdýra fyrir og eftir fæðingu þegar altæk útsetning fyrir glecapreviri og pibrentasviri hjá móður (AUC) var u.þ.b. 47 og 74-föld, í sömu röð, útsetning hjá mönnum við ráðlagðan skammt. Óbreytt glecaprevir var aðalefnið sem sást í mjólk hjá mjólkandi rottum án áhrifa á unga á spena. Pibrentasvir var eina efnið sem sást í mjólk hjá mjólkandi rottum án áhrifa á unga á spena.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Töflukjarni:

Copovidon (Tegund K 28)
E-vítamín (tocopherol) polyethylenglycol succinat
Vatnlaus kísilkvoða
Propylenglycol monocaprylat (Tegund II)
Croscarmellosa natríum
Natríumsterylfulmarat

Filmuhúð:

Hypromellosa 2910 (E464)
Laktósaeinhýdrat

Titantvíoxíð
Macrogol 3350
Rautt járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

5 ár.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð fláts og innihald

PVC/PE/PCTFE álþynnur í þynnupakkningum.
Pakkning með 84 (4 öskjur með 21 töflu) filmuhúðuðum töflum.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1213/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 26. júlí 2017
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 22 mars 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.

1. HEITI LYFS

Maviret 50 mg/20 mg húðað kyrni í skammtapoka

2. INNIHALDSLÝSING

Hver skammtapoki inniheldur 50 mg glecaprevir og 20 mg pibrentasvir.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver skammtapoki með húðuðu kyrni inniheldur 26 mg af laktósa (laktósaeinhýdrat) og 4 mg própýlenglýkól.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Húðað kyrni

Bleikt og gult kyrni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Maviret húðað kyrni er ætlað til meðferðar á langvinnri lifrabólgu C (HCV) veirusýkingu hjá börnum 3 ára og eldri (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir með reynslu af meðferð sjúklinga með lifrabólgu C veirusýkingu á að hefja meðferð með Maviret og hafa eftirlit með henni.

Skammtar

Börn 3 ára til yngri en 12 ára sem vega frá 12 kg til minna en 45 kg

Upplýsingar um ráðlagða meðferðarlengd Maviret fyrir sjúklinga sýkta af HCV arfgerð 1, 2, 3, 4, 5 eða 6 með lifrarsjúkdóm en starfhæfa lifur (með eða án skorpulifrar) eru gefnar upp í töflu 1 og töflu 2. Fjöldi skammtapoka og skammtur samkvæmt líkamsþyngd fyrir börn kemur fram í töflu 3. Taka skal skammtapokana samtímis með mat einu sinni á dag.

Tafla 1: Ráðlögð meðferðarlengd Maviret hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið HCV meðferð áður

| Arfgerð | Ráðlögð meðferðarlengd | |
|----------------------------|------------------------|-------------|
| | Án skorpulifrar | Skorpulifur |
| Arfgerðir 1, 2, 3, 4, 5, 6 | 8 vikur | 8 vikur |

Tafla 2: Ráðlögð meðferðarlengd Maviret hjá sjúklingum sem hafa upplifað meðferðarþrest með peg-IFN + ribavirini +/- sofosbuviri eða sofosbuviri + ribavirini

| Arfgerð | Ráðlögð meðferðarlengd | |
|-------------------|------------------------|-------------|
| | Án skorpulifrar | Skorpulifur |
| Arfgerð 1, 2, 4-6 | 8 vikur | 12 vikur |
| Arfgerð 3 | 16 vikur | 16 vikur |

Fyrir sjúklinga sem hafa upplifað meðferðarþrest með NS3/4A- og/eða NS5A hemli, sjá kafla 4.4.

Tafla 3: Ráðlagður skammtur fyrir börn 3 ára til yngri en 12 ára

| Þyngd barns (kg) | Fjöldi skammtapoka einu sinni á dag (glecaprevir + pibrentasvir) |
|------------------|--|
| ≥12 til < 20 kg | 3 skammtapokar (150 mg + 60 mg) |
| ≥20 til <30 kg | 4 skammtapokar (200 mg + 80 mg) |
| ≥30 til < 45 kg | 5 skammtapokar (250 mg + 100 mg) |

Nota skal skammt af Maviret töflum fyrir fullorðna handa börnum sem vega meira en 45 kg. Vísað er í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Maviret filmuhúðaðar töflur fyrir leiðbeiningar um skömmtun.

Skammtur sem gleymist

Ef skammtur af Maviret gleymist má taka skammtinn innan 18 klst. frá því að skammturinn átti að vera tekinn. Ef meira en 18 klst. hafa liðið frá þeim tíma sem Maviret er venjulega tekið á **ekki** að taka skammtinn sem gleymdist og sjúklingurinn á að taka næsta skammt samkvæmt venjulegri skammtaáætlun. Gefa skal sjúklingum fyrirmæli um að taka ekki tvöfaldan skammt.

Ef kastað er upp innan 3 klst. eftir skammt, skal taka annan skammt af Maviret. Ef kastað er upp eftir meira en 3 klst. eftir skammt, er ekki þörf á viðbótarskammti af Maviret.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta Maviret hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi á hvaða stigi sem er þ.m.t. sjúklingar í skilun (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Skert lifrarástarfsemi

Ekki þarf að aðlaga skammta Maviret hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarástarfsemi (Child-Pugh A). Maviret er ekki ráðlagt hjá sjúklingum með meðalskerta lifrarástarfsemi (Child-Pugh B) og sjúklingar með alvarlega skerta lifrarástarfsemi (Child-Pugh C) eiga ekki að nota lyfið (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

Lifrar- eða nýrnaþegar

Mat var gert á 12 vikna meðferð og hún ráðlögð hjá lifrar- eða nýrnaþegum með eða án skorpulifrar (sjá kafla 5.1). Íhuga skal 16 vikna meðferð hjá sjúklingum með arfgerð 3 og hafa fengið meðferð áður með peg-IFN + ribavirini +/- sofosbuviri, eða sofosbuviri + ribavirini.

Sjúklingar með HIV-1 sýkingu samhliða

Fylgdu leiðbeiningunum um skömmtun í töflum 1 og 2. Fyrir ráðleggingar um skömmtun með HIV veirulyfjum, sjá kafla 4.5.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun Maviret hjá börnum yngri en 3 ára eða sem vega minna en 12 kg. Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi. Börn sem vega 45 kg eða meira skulu nota lyfið í töfluformi. Vegna þess að lyfjaformin hafa ólíka lyfjahvarfafræðilega eiginleika eru töflurnar og

húðaða kyrnið ekki jafngild (interchangeable). Þess vegna verður öll meðferðin að vera gefin með sama lyfjaformi (sjá kafla 5.2).

Lyfjagjöf

Til inntöku,

- Sjúklingum á að gefa fyrrimæli um að taka ráðlagðan skammt af Maviret með mat einu sinni á dag.
- Kyrninu fyrir heildardagskammtinn (allt innihald nauðsynlegs fjölda skammtapoka, bleikt og gult kyrni) á að strá yfir lítið magn af mjúku mat, sem er ekki mjög vatnsmikill, sem festist við skeið og er hægt að gleypa án þess að tyggja (t.d. skyr, hnetusmjör, súkkulaði- og hnetusmyrja, mjúkur rjómaostur/smurostur, þykk sulta eða grísk jógúrt).
- Ekki á að nota vökva eða mat sem lekur eða rennur af skeiðinni vegna þess að lyfið gæti leyst hratt upp og virkað síður.
- Gleypa skal blöndu matar og kyrnis strax; ekki á að mylja eða tyggja kyrnið.
- Ekki á að gefa Maviret kyrni með næringarslöngu.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virku efnunum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Sjúklingar með verulega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh C) (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.2).

Gjöf samhliða lyfjum sem innihalda atazanavir, atorvastatin, simvastatin, dabigatran etexilat, lyf sem innihalda etínylestradíól, öfluga virkja P-gp og CYP3A (t.d. rifampicin, carbamazepin, jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, fenytoin og primidon) (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Endurvirkjun lifrabólgu B

Greint hefur verið frá endurvirkjun lifrabólgu B (HBV), þar sem nokkur tilvikin hafa verið banvæn, meðan á eða eftir meðferð með veirulyfi með beina verkun stóð. Skima á fyrir HBV hjá öllum sjúklingum áður en meðferð hefst. Hætta er á endurvirkjun HBV hjá sjúklingum með HBV/HCV samhliða sýkingu og eiga þeir því að vera undir eftirliti og fá meðferð í samræmi við gildandi klínískar leiðbeiningar.

Skert lifrarstarfsemi

Maviret er ekki ráðlagt hjá sjúklingum með meðalskerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh B) og sjúklingar með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh C) eiga ekki að nota lyfið (sjá kafla 4.2, 4.3 og 5.2).

Sjúklingar sem hafa upplifað meðferðarrest með NS5A- og/eða NS3/4A-hemlum

Sjúklingar sem eru sýktir með arfgerð 1 (og mjög takmarkaður fjöldi sýktur með arfgerð 4) með fyrri meðferðarrest sem getur haft í för með sér ónæmi fyrir glecapreviri/pibrentasviri, voru rannsakaðir í MAGELLAN-1 og B16-439 rannsóknunum (kafla 5.1). Hættan á meðferðarrestri var, eins og búist var við, mest hjá þeim sem höfðu fengið báða lyfjaflokka. Reiknirit fyrir ónæmi sem spáir fyrir um meðferðarrest út frá grunnlínuónæmi hefur ekki verið staðfest. Uppsafnað ónæmi fyrir báðum lyfjaflokkum var almenn niðurstaða fyrir sjúklinga sem brugðust ekki við endurmeðferð með glecapreviri/pibrentasviri í MAGELLAN-1. Engar upplýsingar um endurmeðferð liggja fyrir hjá sjúklingum sem eru með arfgerðir 2, 3, 5 eða 6. Maviret er ekki ráðlagt sem endurmeðferð hjá sjúklingum sem hafa áður fengið NS3/4A og/eða NS5A hemla.

Milliverkanir við önnur lyf

Samhliða gjöf með nokkrum lyfjum er ekki ráðlögð, eins og lýst er í kafla 4.5.

Notkun hjá sjúklingum með sykursýki

Eftir að meðferð með veirulyfi með beina verkun við lifrabólguveiru C er hafin geta sjúklingar með sykursýki fundið fyrir bættri blóðsykurstjórn, sem hugsanlega getur leitt til blóðsykurslækkunar með einkennum. Fylgjast skal náið með glúkósagildum hjá sjúklingum með sykursýki þegar þeir hefja meðferð með veirulyfi með beina verkun, einkum fyrstu 3 mánuðina og breyta lyfjameðferð þeirra við sykursýki þegar það er nauðsynlegt. Upplýsa skal lækinn, sem hefur umsjá með sykursýkismeðferð sjúklingsins, þegar meðferð með veirulyf með beina verkun er hafin.

Mjólkursykur

Maviret inniheldur mjólkursykur. Sjúklingar með arfgengt galaktósaþþol, algjöran laktasaskort, eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Própýlenglýkól

Lyfið inniheldur 4 mg af própýlenglýkól í hverjum skammtapoka.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammtapoka, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Maviret getur hugsanlega haft áhrif á önnur lyf

Glecaprevir og pibrentasvir eru hemlar P-glýkópróteins (P-gp), BCRP (breast cancer resistance protein) og OATP1B1/3 (organic anion transporting polypeptide). Gjög þeirra ásamt Maviret getur aukið plasmabéttni lyfja sem eru hvarfefni P-gp (t.d. dabigatran etexilat, digoxin), BCRP (t.d. rosuvastatin) eða OATP1B1/3 (t.d. atorvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin). Sjá töflu 4 fyrir sérstakar ráðleggingar um milliverkanir við næm hvarfefni P-gp, BCRP og OATP1B1/3. Fyrir önnur P-gp, BCRP eða OATP1B1/3 hvarfefni, gæti þurft að aðlaga skammta.

Glecaprevir og pibrentasvir eru vægir hemlar cýtókróm P450 (CYP) 3A og uridin glucuronosyltransferasa (UGT) 1A1 *in vivo*. Klínískt marktæk aukning á útsetningu kom ekki fram hjá næmum hvarfefnum CYP3A (midazolams, felodipins) eða UGT1A1 (raltegravirs) þegar það var gefið með Maviret.

Bæði glecaprevir og pibrentasvir hindra gallsalts útflutningsdælu (BSEP) *in vitro*.

Ekki er gert ráð fyrir verulegri hömlun á CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A6, UGT1A9, UGT1A4, UGT2B7, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 eða MATE2K.

Sjúklingar sem fá meðferð með K-vítamínhemlum

Þar sem lifrarstarfsemi getur breyst meðan á meðferð með Maviret stendur er náið eftirlit með gildi INR (international normalised ratio) ráðlagt.

Önnur lyf geta hugsanlega haft áhrif á Maviret

Notkun með öflugum P-gp/CYP3A virkjum

Lyf sem eru öflugir P-gp og CYP3A virkjar (t.d. rifampicin, karbamazepin, jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, fenytoin og primidon) gætu dregið verulega úr plasmabéttni glecaprevirs eða pibrentasvirs og geta leitt til minni meðferðaráhrifa Maviret eða taps á veirufræðilegri svörun. Ekki má nota slík lyf samhliða með Maviret (sjá kafla 4.3).

Samhliða gjöf Maviret með lyfjum sem eru í meðallagi miklir virkjar P-gp/CYP3A getur dregið úr plasmabéttni glecaprevirs og pibrentasvirs (t.d. oxkarbazepin, eslikarbazepin, lumacaftor, crizotinib). Ekki er mælt með samhliða gjöf í meðallagi mikilla virkja (sjá kafla 4.4).

Glecaprevir og pibrentasvir eru hvarfefni útflæðisflutningskerfanna P-gp og/eða BCRP. Glecaprevir er einnig hvarfefni lifrarfrumuupptöku flutningskerfanna OATP1B1/3. Gjöf Maviret samhliða lyfjum sem hamla P-gp, BCRP (t.d. ciclosporin, cobisistat, dronedaron, itrakonazol, ketokonazol, ritonavir) getur hægt á brotthvarfi glecaprevirs og pibrentasvirs og þar með aukið plasma útsetningu veirulyfjanna. Lyf sem hamla OATP1B1/3 (t.d. elvitegravir, ciclosporin, darunavir, lopinavir) auka altæka þéttni glecaprevirs.

Staðfestar milliverkanir við lyf og aðrar hugsanlegar milliverkanir

Tafla 4 gefur til kynna áhrif (hlutfall meðaltals minnstu fervika (90% öryggisbil)) á þéttni Maviret og sumra algengra lyfja sem gefin eru samhliða. Örin gefur til kynna aukna eða minnkaða útsetningu (C_{max} , AUC og C_{min}) fyrir glecapreviri, pibrentasviri og fyrir lyfinu sem gefið er samhliða (\uparrow = aukning (meira en 25%), \downarrow = minnkun (meira en 20%), \leftrightarrow = engin breyting (jafnt eða minna en 20% minnkun eða 25% aukning)). Þetta er ekki tæmandi listi. Allar rannsóknir á milliverkunum voru gerðar hjá fullorðnum.

Tafla 4: Milliverkanir milli Maviret og annarra lyfja

| Lyf eftir meðferðarsviði/hugsanlegur verkunarháttur milliverkunar | Áhrif á þéttni lyfs | C_{max} | AUC | C_{min} | Klínískar athugasemdir |
|--|---|----------------------|----------------------|-----------|------------------------------|
| ANGIOTENSIN-II VIÐTAKA HEMLAR | | | | | |
| Losartan 50 mg stakur skammtur | \uparrow losartan | 2,51 (2,00; 3,15) | 1,56 (1,28; 1,89) | -- | Ekki þarf að aðlaga skammta. |
| | \uparrow losartan carboxylic sýra | 2,18 (1,88; 2,53) | \leftrightarrow | -- | |
| Valsartan 80 mg stakur skammtur (OATP1B1/3 hömlun) | \uparrow valsartan | 1,36 (1,17; 1,58) | 1,31 (1,16; 1,49) | -- | Ekki þarf að aðlaga skammta. |

| LYF VIÐ HJARTSLÁTTARTRUFLUNUM | | | | | |
|--|---|----------------------|----------------------|----------------------|---|
| Digoxin 0,5 mg stakur skammtur (P-gp hömlun) | ↑ digoxin | 1,72 (1,45; 2,04) | 1,48 (1,40; 1,57) | -- | Ráðlagt er að gæta varúðar og fylgjast með meðferðarþéttni digoxins. |
| SEGAVERNARLYF | | | | | |
| Dabigatran etexilat 150 mg stakur skammtur (P-gp hömlun) | ↑ dabigatran | 2,05 (1,72; 2,44) | 2,38 (2,11; 2,70) | -- | Lyfin á ekki að gefa samhliða (sjá kafla 4.3). |
| KRAMPASTILLANDI LYF | | | | | |
| Carbamazepin 200 mg tvisvar á dag (P-gp/CYP3A virkjun) | ↓ glecaprevir | 0,33 (0,27; 0,41) | 0,34 (0,28; 0,40) | -- | Gjöf samhliða getur dregið úr áhrifum Maviret og lyfin á ekki að gefa samhliða (sjá kafla 4.3). |
| | ↓ pibrentasvir | 0,50 (0,42; 0,59) | 0,49 (0,43; 0,55) | -- | |
| Fenytoin, fenobarbital og primidon | Ekki rannsakað. Gert er ráð fyrir: ↓ glecaprevir og ↓ pibrentasvir | | | | |
| LYF VIÐ MYKOBACTERÍUM | | | | | |
| Rifampicin 600 mg stakur skammtur (OATP1B1/3 hömlun) | ↑ glecaprevir | 6,52 (5,06; 8,41) | 8,55 (7,01; 10,4) | -- | Lyfin á ekki að gefa samhliða (sjá kafla 4.3). |
| | ↔ pibrentasvir | ↔ | ↔ | -- | |
| Rifampicin 600 mg einu sinni á dag ^a (Pgp/BCRP/ CYP3A virkjun) | ↓ 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) | -- | |
| LYF SEM INNIHALDA ETHINYLESTRADIOL | | | | | |
| Ethinylestradiol (EE)/Norgestimat 35 µg/250 µg einu sinni á dag | ↑ EE | 1,31 (1,24; 1,38) | 1,28 (1,23; 1,32) | 1,38 (1,25; 1,52) | Ekki á að gefa Maviret samhliða lyfjum sem innihalda ethinylestradiol vegna hættu á ALAT hækkun (sjá kafla 4.3). Ekki þarf að aðlaga skammta með levonorgestrel, norethidroni eða norgestimati sem getnaðarvörn með gestageni. |
| | ↑ norelgestro min | ↔ | 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 einu sinni á dag | ↑ 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) | |

| NÁTTÚRULYF | | | | | |
|---|--|------------------------|------------------------|------------------------|--|
| Jóhannesarjurt (<i>Hypericum perforatum</i>) (P-gp/CYP3A virkjun) | Ekki rannsakað. Gert er ráð fyrir: ↓ glecaprevir og ↓ pibrentasvir | | | | Gjöf samhliða getur dregið úr áhrifum Maviret og lyfin á ekki að gefa samhliða (sjá kafla 4.3). |
| HIV VEIRULYF | | | | | |
| Atazanavir + ritonavir 300/100 mg einu sinni á dag ^b | ↑ glecaprevir | ≥ 4,06 (3,15; 5,23) | ≥ 6,53 (5,24; 8,14) | ≥ 14,3 (9,85; 20,7) | Atazanavir á ekki að gefa samhliða vegna hættu á ALAT hækkun (sjá kafla 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 einu sinni á dag | ↑ glecaprevir | 3,09 (2,26; 4,20) | 4,97 (3,62; 6,84) | 8,24 (4,40; 15,4) | Gjöf darunavirs samhliða er ekki ráðlögð. |
| | ↔ pibrentasvir | ↔ | ↔ | 1,66 (1,25; 2,21) | |
| Efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil fumarat 600/200/300 mg einu sinni á dag | ↑ tenofovir | ↔ | 1,29 (1,23; 1,35) | 1,38 (1,31; 1,46) | Gjöf efavirenz samhliða getur dregið úr áhrifum Maviret og er ekki ráðlögð. Ekki er búist við neinum klínískt marktækum milliverkunum við tenofovir disoproxil fumarat |
| | Áhrif efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxil fumarats á glecaprevir og pibrentasvir voru ekki metin í þessari rannsókn en útsetning fyrir glecapreviri og pibrentasviri var mun minni en hjá fyrri samanburðarhópum | | | | |
| Elvitegravir/cobicistat/emtricitabin/tenofovir alafenamid (P-gp, BCRP og OATP hömlun af völdum cobicistats, OATP hömlun af völdum elvitegravirs) | ↔ tenofovir | ↔ | ↔ | ↔ | Ekki þarf að aðlaga skammta. |
| | ↑ 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 tvisvar á dag | ↑ glecaprevir | 2,55 (1,84; 3,52) | 4,38 (3,02; 6,36) | 18,6 (10,4; 33,5) | Gjöf samhliða er ekki ráðlögð. |
| | ↑ pibrentasvir | 1,40 (1,17; 1,67) | 2,46 (2,07; 2,92) | 5,24 (4,18; 6,58) | |
| Raltegravir 400 mg tvisvar á dag (UGT1A1 hömlun) | ↑ raltegravir | 1,34 (0,89; 1,98) | 1,47 (1,15; 1,87) | 2,64 (1,42; 4,91) | Ekki þarf að aðlaga skammta. |
| HCV VEIRULYF | | | | | |
| Sofosbuvir 400 mg stakur skammtur (P-gp/BCRP hömlun) | ↑ sofosbuvir | 1,66 (1,23; 2,22) | 2,25 (1,86; 2,72) | -- | Ekki þarf að aðlaga skammta. |
| | ↑ GS-331007 | ↔ | ↔ | 1,85 (1,67; 2,04) | |
| | ↔ glecaprevir | ↔ | ↔ | ↔ | |

| | ↔ pibrentasvir | ↔ | ↔ | ↔ | |
|---|---|----------------------|----------------------|----------------------|--|
| HMG-CoA REDÚKTASAHEMLAR | | | | | |
| Atorvastatin 10 mg einu sinni á dag (OATP1B1/3, P-gp, BCRP, CYP3A hömlun) | ↑ atorvastatin | 22,0 (16,4; 29,5) | 8,28 (6,06; 11,3) | -- | Gjöf atorvastatins og simvastatins samhliða er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.3). |
| Simvastatin 5 mg einu sinni á dag (OATP1B1/3, P-gp, BCRP hömlun) | ↑ simvastatin | 1,99 (1,60; 2,48) | 2,32 (1,93; 2,79) | -- | |
| | ↑ simvastatinsýra | 10,7 (7,88; 14,6) | 4,48 (3,11; 6,46) | -- | |
| Lovastatin 10 mg einu sinni á dag (OATP1B1/3, P-gp, BCRP hömlun) | ↑ lovastatin | ↔ | 1,70 (1,40; 2,06) | -- | Gjöf samhliða er ekki ráðlögð. Ef notað, ætti skammtur lovastatins ekki að vera hærri en 20 mg/dag og fylgjast ætti með sjúklingum. |
| | ↑ lovastatinsýra | 5,73 (4,65; 7,07) | 4,10 (3,45; 4,87) | -- | |
| Pravastatin 10 mg einu sinni á dag (OATP1B1/3 hömlun) | ↑ pravastatin | 2,23 (1,87; 2,65) | 2,30 (1,91; 2,76) | -- | Ráðlagt er að gæta varúðar. Skammtur pravastatins á ekki að vera hærri en 20 mg á dag og skammtur rosuvastatins á ekki að vera stærri en 5 mg á dag. |
| Rosuvastatin 5 mg einu sinni á dag (OATP1B1/3, BCRP hömlun) | ↑ rosuvastatin | 5,62 (4,80; 6,59) | 2,15 (1,88; 2,46) | -- | |
| Fluvastatin, pitavastatin | Ekki rannsakað. Gert er ráð fyrir: ↑ fluvastatin og ↑ pitavastatin | | | | Milliverkanir við fluvastatin og pitavastatin eru líklegar og ráðlagt er að gæta varúðar við þessa samsetningu. Mælt er með lágskammti af statíni við upphaf meðferðar með veirulyfjum með beina verkun. |
| ÓNEMISBÆLANDI LYF | | | | | |
| Ciclosporin 100 mg stakur skammtur | ↑ glecaprevir ^c | 1,30 (0,95; 1,78) | 1,37 (1,13; 1,66) | 1,34 (1,12; 1,60) | Notkun Maviret er ekki ráðlögð hjá sjúklingum sem þurfa stöðuga |
| | ↑ pibrentasvir | ↔ | ↔ | 1,26 (1,15; 1,37) | |

| | | | | | |
|---|-------------------|-------------------------|----------------------|----|---|
| Ciclosporin 400 mg stakur skammtur | ↑ glecaprevir | 4,51 (3,63; 6,05) | 5,08 (4,11; 6,29) | -- | ciclosporin skammta > 100 mg á dag. Ef samsetningin er óhjákvæmilegt er hægt að íhuga notkun ef ávinningur vegur þyngra en áhættan með nánu klínísku eftirliti. |
| | ↑ pibrentasvir | ↔ | 1,93 (1,78; 2,09) | -- | |
| Tacrolimus 1 mg stakur skammtur (CYP3A4 og P-gp hömlun) | ↑ tacrolimus | 1,50 (1,24; 1,82) | 1,45 (1,24; 1,70) | -- | Maviret samhliða tacrolimus ætti að nota með varúð. Búist er við aukningu á tacrolimus útsetningu. Þess vegna er ráðlagt að fyllgjast með meðferð með tacrolimus og aðlaga skammta tacrolimus til samræmis. |
| | ↔ glecaprevir | ↔ | ↔ | ↔ | |
| | ↔ pibrentasvir | ↔ | ↔ | ↔ | |
| PRÓTÓNPUMPU HEMLAR | | | | | |
| Omeprazol 20 mg einu sinni á dag (Hækkað pH gildi magasýru) | ↓ glecaprevir | 0,78 (0,60; 1,00) | 0,71 (0,58; 0,86) | -- | Ekki þarf að aðlaga skammta. |
| | ↔ pibrentasvir | ↔ | ↔ | -- | |
| Omeprazol 40 mg einu sinni á dag (1 klst. fyrir morgunmat) | ↓ glecaprevir | 0,36 (0,21; 0,59) | 0,49 (0,35; 0,68) | -- | |
| | ↔ pibrentasvir | ↔ | ↔ | -- | |
| Omeprazol 40 mg einu sinni á dag (að kvöldi án matar) | ↓ glecaprevir | 0,54 (0,44; 0,65) | 0,51 (0,45; 0,59) | -- | |
| | ↔ pibrentasvir | ↔ | ↔ | -- | |
| K-VÍTAMÍN HEMLAR | | | | | |
| K-vítamín hemlar | Ekki rannsakað. | | | | Ráðlagt er að fyllgjast náíð með INR við notkun allra K-vítamín hemla. Það er vegna breytinga á lifrarstarfsemi meðan á notkun Maviret stendur. |

DAA=veirulyf með beina verkun

- Áhrif rifampicins á glecaprevir og pibrentasvir 24 klst. eftir lokaskammt rifampicins.
- Greint hefur verið frá áhrifum atazanavirs og ritonavirs á fyrsta skammt glecaprevirs og pibrentasvirs.
- Hjá HCV-sýktum líffæraþegum sem fengu miðgildisskammt 100 mg á dag af ciclosporini var útsetning fyrir glecapreviri aukin 2,4-falt miðað við hjá þeim sem fengu ekki ciclosporin.

Viðbótarrannsóknir á milliverkunum lyfja voru framkvæmdar á eftirfarandi lyfjum og sýndu engar marktækar milliverkanir við Maviret: abacavir, amlodipin, buprenorphin, coffein, dextromethorphan, dolutegravir, emtricitabin, felodipin, lamivudin, lamotrigin, metadon, midazolam, naloxon, norethindron og önnur getnaðarvarnarlyf sem innihalda eingöngu progestin, rilpivirin, tenofovir alafenamid, og tolbutamid.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar (innan við 300 þunganir) liggja fyrir um notkun glecaprevirs eða pibrentasvirs á meðgöngu.

Rannsóknir hjá rottum/músum með glecaprevir eða pibrentasvir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun. Eiturverkun á móðurdýr hjá kaninum tengdar missi fósturvísis/fósturs hafa komið fram með glecapreviri sem útilokar mat á glecapreviri við klíniska útsetningu hjá þessari dýrategund (sjá kafla 5.3). Til öryggis er notkun Maviret ekki ráðlögð á meðgöngu.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort glecaprevir og pibrentasvir skiljist út í brjóstamjólki. Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfjahvörf hjá dýrum hafa sýnt útskilnað glecaprevirs og pibrentasvirs í mjólk (sjá nánar kafla 5.3). Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með Maviret.

Frjósemi

Upplýsingar um áhrif glecaprevirs og/eða pibrentasvirs á frjósemi hjá mönnum liggja ekki fyrir. Dýrarrannsóknir benda ekki til skaðlegra áhrifa glecaprevirs og pibrentasvirs á frjósemi við útsetningu sem er meiri en útsetning hjá mönnum við ráðlagða skammta (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Maviret hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi lyfsins

Í samanteknum 2. og 3. stigs klínískum rannsóknnum hjá fullorðnum einstaklingum sem fengu Maviret og voru með lifrabólgu C arfgerð 1, 2, 3, 4, 5 eða 6 voru algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá (tíðni $\geq 10\%$) höfuðverkur og þreyta. Minna en 0,1% sjúklinga sem fengu Maviret höfðu alvarlegar aukaverkanir (skammvinnt blóðþurrðarkast). Hlutfall einstaklinga sem meðhöndlaðir voru með Maviret sem hættu meðferð endanlega vegna aukaverkana var 0,1%.

Tafla með aukaverkunum

Eftirfarandi aukaverkanir voru greindar hjá sjúklingum í 2. stigs og 3. stigs rannsóknnum hjá fullorðnum með lifrabólgu C veirusýkingu, með eða án skorpulifrar, sem fengu meðferð með Maviret í 8, 12 eða 16 vikur eða eftir markaðssetningu lyfsins. Aukaverkanirnar eru taldar upp hér að neðan eftir líffærakerfum og tíðni. Tíðni er skilgreind sem hér segir: Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$) eða tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Tafla 5: Aukaverkanir sem greindust með Maviret

| Tíðni | Aukaverkanir |
|--|----------------------------|
| <i>Ónæmiskerfi</i> | |
| Sjaldgæfar | ofnæmisbjúgur |
| <i>Taugakerfi</i> | |
| Mjög algengar | höfuðverkur |
| <i>Meltingarfæri</i> | |
| Algengar | niðurgangur, ógleði |
| <i>Húð og undirhúð</i> | |
| Tíðni ekki þekkt | kláði |
| <i>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</i> | |
| Mjög algengar | þreyta |
| Algengar | þróttleysi |
| <i>Rannsóknir</i> | |
| Algengar | hækkun á heildarbilirúbíni |

Lýsing á völdum aukaverkunum

Aukaverkanir hjá einstaklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi þ.m.t. sjúklingar í skilun
Öryggi Maviret hjá einstaklingum með langvinnan nýrnasjúkdóm (þ.m.t. einstaklingar í skilun) og með langvinna lifrabólgu C veirusýkingu af arfgerð 1, 2, 3, 4, 5 eða 6 með lifrarsjúkdóm en starfhæfa lifur (með eða án skorpulifrar) var metið hjá fullorðnum í EXPEDITION-4 (n=104) og EXPEDITION-5 (n=101). Mjög algengar aukaverkanir hjá einstaklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi voru kláði (17%) og þreyta (12%) í EXPEDITION-4 og kláði (14,9%) í EXPEDITION-5.

Aukaverkanir hjá lifrar- og nýrnaþegum

Öryggi Maviret var metið eftir ígræðslu hjá 100 fullorðnum lifrar- og nýrnaþegum með langvinna lifrabólgu C veirusýkingu af arfgerð 1, 2, 3, 4 eða 6 án skorpulifrar (MAGELLAN-2). Heildaröryggi hjá þeim sem höfðu fengið ígræðslu var sambærilegt og hjá þátttakendum í 2. og 3. stigs rannsóknunum. Aukaverkanir sem komu fram hjá fleiri eða jafnt og 5% þeirra sem fengu Maviret í 12 vikur voru höfuðverkur (17%), þreyta (16%), ógleði (8%) og kláði (7%).

Öryggi hjá einstaklingum samhliða sýktum af HCV/HIV-1

Heildaröryggi hjá fullorðnum einstaklingum sýktum af HCV/HIV-1 samhliða (ENDURANCE-1 og EXPEDITION-2) var sambærilegt við það sem kom fram hjá fullorðnum einstaklingum sýktum af HCV eingöngu.

Börn

Öryggi Maviret hjá unglíngum sýktum af HCV arfgerð 1-6 er byggt á gögnum úr 2/3. stigs opinni rannsókn hjá 47 einstaklingum á aldrinum 12 til < 18 ára sem fengu meðferð með Maviret í 8 til 16 vikur (DORA-hluti 1). Aukaverkanirnar sem sástu voru sambærilegar og þær sem sástu í klínískum rannsóknum á Maviret hjá fullorðnum.

Öryggi Maviret hjá börnum á aldrinum 3 ára til yngri en 12 ára sýktum af HCV af arfgerð 1-6 er byggt á gögnum úr 2./3. stigs opinni rannsókn hjá 80 einstaklingum á aldrinum 3 til < 12 ára sem fengu meðferð með Maviret í 8, 12 eða 16 vikur (DORA-hluti 2). Aukaverkanir sem fram komu voru sambærilegar þeim sem sástu í klínískum rannsóknum með Maviret filmuhúðaðar töflur hjá unglíngum og fullorðnum. Niðurgangur, ógleði og uppköst komu fram með örlítið hærrí tíðni hjá börnum samanborið við hjá unglíngum (aukaverkanir: 3,8% samanborið við 0%, 3,8% samanborið við 0% og 7,5% samanborið við 2,1%, í sömu röð).

Hækkun bilirúbíns í sermi

Hækkunir á heildarbilirúbíni sem voru að minnsta kosti 2 x eðlileg efri mörk (ULN) komu fram hjá 1,3% einstaklinga sem tengist glecaprevir miðlaðri hömlun á bilirúbín flutningskerfi og umbrotum. Hækkun á bilirúbíni var einkennalaus, tímabundin og gerðist venjulega snemma meðan á meðferðinni stóð. Hækkun á bilirúbíni var aðallega óbein og tengdist ekki ALAT hækkun. Bein bilirúbínhækkun var tilkynnt hjá 0,3% einstaklinga.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Stærsti staðfesti skammtur sem gefinn var heilbrigðum sjálfboðaliðum er glecaprevir 1.200 mg einu sinni á dag í 7 daga og 600 mg pibrentasvir einu sinni á dag í 10 daga. Einkennalaus ALAT hækkun í sermi (> 5 x eðlileg efri mörk) kom fram hjá 1 af 70 heilbrigðum einstaklingum í kjölfar endurtekinnna skammta af glecapreviri (700 mg eða 800 mg) einu sinni á dag í ≥ 7 daga. Ef til ofskömmunar kemur á að fylgjast með sjúklingnum með tilliti til vísbendinga og einkenna eiturvekana (sjá kafla 4.8). Hefja á viðeigandi einkenameðferð tafarlaust. Glecaprevir og pibrentasvir er ekki hægt að fjarlægja að ráði með blóðskilun.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirulyf til altækrar notkunar, með beina verkun á veirur. ATC-flokkur: J05AP57

Verkunarháttur

Maviret er föst skammtasamsetning (fixed-dose combination) tveggja veirulyfja með beina verkun sem hafa áhrif á allar arfgerðir, glecaprevir (NS3/4A próteasahemill) og pibrentasvir (NS5A hemill), sem ná til fjölda þrepa í vistferli lifrabólgu C veiru (HCV).

Glecaprevir

Glecaprevir er hemill á allar arfgerðir HCV NS3/4A próteasa sem er nauðsynlegur fyrir próteinsundrun HCV kóðaðs fjölpróteins (í fullmótuð NS3, NS4A, NS4B, NS5A og NS5B prótein) og er nauðsynlegur fyrir veirueftirmyndun.

Pibrentasvir

Pibrentasvir er hemill á allar arfgerðir HCV NS5A sem er nauðsynlegt fyrir veirueftirmyndun RNA og samsetningu veirunnar. Eiginleikar verkunarháttar pibrentasvirs byggjast á virkni gegn veirum í frumuræktun og rannsóknum á kortlagningu lyfjaónæmis.

Virkni gegn veirum

EC₅₀ gildi glecaprevirs og pibrentasvirs gegn afritum í fullri lengd eða blendingsafritum sem fela í sér NS3 eða NS5A úr rannsóknastofnum kemur fram í töflu 6.

Tafla 6: Virkni glecaprevirs og pibrentasvirs gegn HCV af arfgerðum 1-6 í frumulínum afrita

| HCV undirflokkur | 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 | NA | 0,0014 |
| 6a | 0,86 | 0,0028 |

NA = ekki þekkt

In vitro virkni glecaprevirs var einnig rannsökuð í lífefnafræðilegri greiningu, með álíka lágum IC₅₀ gildum fyrir allar arfgerðir.

EC₅₀ gildi glecaprevirs og pibrentasvirs í blendingsafritum sem fela í sér NS3 eða NS5A úr klínískum stofnum kemur fram í töflu 7.

Tafla 7: Virkni glecaprevirs og pibrentasvirs gegn tímabundnum afritum sem bera NS3 eða NS5A í klínískum stofnum með HCV af arfgerðum 1-6

| HCV undirflokkur | Glecaprevir | | Pibrentasvir | |
|------------------|-------------------------|--------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------|
| | Fjöldi klínískra stofna | Miðgildi EC ₅₀ , nM (bil) | Fjöldi klínískra stofna | Miðgildi EC ₅₀ , nM (bil) |
| 1a | 11 | 0,08 (0,05 – 0,12) | 11 | 0,0009 (0,0006 – 0,0017) |
| 1b | 9 | 0,29 (0,20 – 0,68) | 8 | 0,0027 (0,0014 – 0,0035) |
| 2a | 4 | 1,6 (0,66 – 1,9) | 6 | 0,0009 (0,0005 – 0,0019) |
| 2b | 4 | 2,2 (1,4 – 3,2) | 11 | 0,0013 (0,0011 – 0,0019) |
| 3a | 2 | 2,3 (0,71 – 3,8) | 14 | 0,0007 (0,0005 – 0,0017) |
| 4a | 6 | 0,41 (0,31 – 0,55) | 8 | 0,0005 (0,0003 – 0,0013) |
| 4b | NA | NA | 3 | 0,0012 (0,0005 – 0,0018) |
| 4d | 3 | 0,17 (0,13 – 0,25) | 7 | 0,0014 (0,0010 – 0,0018) |
| 5a | 1 | 0,12 | 1 | 0,0011 |
| 6a | NA | NA | 3 | 0,0007 (0,0006 – 0,0010) |
| 6e | NA | NA | 1 | 0,0008 |
| 6p | NA | NA | 1 | 0,0005 |

NA = ekki þekkt

Ónæmi

Frumuræktun

Aminósýruskiptihvörf í NS3 eða NS5A valin í frumuræktun eða mikilvæg fyrir hemlaflokkinn voru arfgerðargreind í afritum.

Skiptihvörf mikilvæg fyrir flokk HCV próteasahemla í stöðu 36, 43, 54, 55, 56, 155, 166 eða 170 í NS3 höfðu engin áhrif á virkni glecaprevirs. Aminósýruskiptihvörf í stöðu 168 í NS3 höfðu engin áhrif á arfgerð 2, en nokkur skiptihvörf í stöðu 168 minnkuðu næmi fyrir glecaprevir allt að 55-falt (arfgerð 1, 3, 4) eða > 100-falt (arfgerð 6). Nokkur skiptihvörf í stöðu 156 minnkuðu næmi fyrir glecaprevir (arfgerð 1 til 4) > 100-falt. Aminósýruskiptihvörf í stöðu 80 minnkuðu ekki næmi fyrir glecaprevir nema í Q80R arfgerð 3a sem minnkaði næmi fyrir glecaprevir 21-falt.

Stök skiptihvörf mikilvæg fyrir flokk NS5A hemla í stöðu 24, 28, 30, 31, 58, 92 eða 93 í NS5A hjá arfgerð 1 til 6 höfðu engin áhrif á virkni pibrentasvirs. Sérstaklega hjá arfgerð 3a, A30K eða Y93H höfðu engin áhrif á virkni pibrentasvirs. Nokkrar samsetningar skiptihvarfa hjá arfgerð 1a og 3a (þ.m.t. A30K+Y93H hjá arfgerð 3a) sýndu minnkað næmi fyrir pibrentasviri. Í afritum af arfgerð 3b minnkaði náttúrulega tilkomin M31 og K30 fjölbreytni í NS5A næmi fyrir pibrentasviri 24-falt miðað við virkni pibrentasvirs í afritum af arfgerð 3a.

Klínískar rannsóknir

Rannsóknir hjá fullorðnum einstaklingum sem hafa ekki fengið meðferð áður og þeim sem hafa fengið meðferð með peginterferoni (pegIFN), ribavirini (RBV) og/eða sofosbuviri, með eða án skorpulifrar

Tuttugu og tveir af u.þ.b. 2.300 fullorðnum einstaklingum sem fengu meðferð með Maviret í 8, 12 eða 16 vikur í 2. og 3. stigs klínískum skráningarrannsóknum urðu fyrir veirufræðilegum bresti (2 með arfgerð 1, 2 arfgerð 2, 18 arfgerð 3 sýkingu).

Hjá öðrum þeirra tveggja einstaklinga sem voru með sýkingu af arfgerð 1 og urðu fyrir veirufræðilegum bresti, voru skiptihvörfin A156V í NS3 og Q30R/L31M/H58D í NS5A af völdum meðferðarinnar hjá öðrum þeirra og hjá hinum var Q30R/H58D (en Y93N var til staðar við upphaf og eftir meðferðina) í NS5A.

Hjá þeim tveimur einstaklingum sýktum með arfgerð 2 urðu engin skiptihvörf af völdum meðferðarinnar í NS3 og NS5A (M31 fjölbreytni í NS5A var til staðar við upphaf og eftir meðferð hjá báðum).

NS3 skiptihvörf Y56H/N, Q80K/R, A156G eða Q168L/R af völdum meðferðarinnar komu fram hjá 11 af 18 einstaklingum sýktum með arfgerð 3 og fengu Maviret í 8, 12 eða 16 vikur og urðu fyrir veirufræðilegum bresti. A166S eða Q168R var til staðar við upphaf og eftir meðferð hjá 5 einstaklingum. NS5A skiptihvörf M28G, A30G/K, L31F, P58T eða Y93H komu fram hjá 16 einstaklingum og 13 einstaklingum voru með A30K (n=9) eða Y93H (n=5) við upphaf og eftir meðferð.

Rannsóknir hjá fullorðnum einstaklingum með eða án skorpulifrar en starfhæfa lifur sem hafa fengið meðferð áður með NS3/4A próteasahemlum og/eða NS5A hemlum

Tíu af 113 einstaklingum sem fengu meðferð með Maviret í MAGELLAN-1 rannsókninni í 12 eða 16 vikur urðu fyrir veirufræðilegum bresti. Hjá þeim 10 einstaklingum sýktum með arfgerð 1 og urðu fyrir veirufræðilegum bresti komu meðferðartengd NS3 skiptihvörf fram V36A/M, R155K/T, A156G/T/V eða D168A/T hjá 7 einstaklingum. Fimm þessara 10 voru með blöndu af V36M, Y56H, R155K/T eða D168A/E í NS3 við upphaf og eftir meðferð. Allir sem voru með arfgerð 1 og veirufræðilegan brest voru með eitt eða fleiri NS5A skiptihvörf L/M28M/T/V, Q30E/G/H/K/L/R, L31M, P32 brotthvarf, H58C/D eða Y93H við upphaf og meðferðartengd NS5A skiptihvörf M28A/G, P29Q/R, Q30K, H58D eða Y93H til viðbótar komu fram hjá 7 einstaklingum við meðferðarbrest.

Þrettán af 177 einstaklingum með langvinna lifrabólgu af arfgerð 1 (allir með veirufræðilegan brest voru með arfgerð 1 sýkingu) með meðferðarreynslu með NS5A hemli + SOF sem fengu meðferð með Maviret í rannsókn B16-439 í 12 vikur (9 af 13) eða 16 vikur (4 af 13) fengu veirufræðilegan brest. Af þeim 13 sem urðu fyrir veirufræðilegum bresti sáust meðferðartengd NS3 skipti hjá 4 einstaklingum við meðferðarbrest: A156V (n = 2) eða R155W + A156G (n = 2); 3 af þessum 4 einstaklingum voru

einnig með Q80K í upphafi við meðferðarrest. Hjá tólf af 13 einstaklingum sem urðu fyrir veirufræðilegum bresti sást ein NS5A fjölbreytni eða fleiri við einkennandi aminosýrustöður (M28V/T, Q30E/H/N/R, L31M/V, H58D, E62D/Q eða Y93H/N) við upphaf og hjá 10 af 13 komu fram frekari NS5A skipti (M28A/S/T (n = 3), Q30N (n = 1), L31M/V (n = 2), P32del (n = 1), H58D (n = 4), E62D (n = 1)) við meðferðarrest.

Áhrif aminosýrufjölbreytni HCV í upphafi meðferðarsvörunar

Sameinuð greining var gerð hjá þeim fullorðnu einstaklingum sem höfðu ekki fengið meðferð og fullorðnum sem höfðu fengið meðferð með pegyleruðu interferoni, ribavirini og/eða sofosbuviri sem fengu Maviret í 2. og 3. stigs klínískum rannsóknum til að kanna tengsl fjölbreytni við upphaf og meðferðarniðurstöðu og til að lýsa skiptihvörfum við veirufræðilegan brest. Fjölbreytni við upphaf með hliðsjón af undirflokkasértækri viðmiðunarröð við aminosýrur í stöðu 155, 156, og 168 í NS3, og 24, 28, 30, 31, 58, 92 og 93 í NS5A var metið við 15% greiningarmörk með háafkasta-raðgreiningu (next-generation sequencing). Fjölbreytni við upphaf í NS3 greindist hjá 1,1% (9/845) með HCV sýkingu af arfgerð 1, 0,8% (3/398) með arfgerð 2, 1,6% (10/613) með arfgerð 3, 1,2% (2/164) með arfgerð 4, 41,9% (13/31) með arfgerð 5 og 2,9% (1/34) með arfgerð 6. Fjölbreytni við upphaf í NS5A greindist hjá 26,8% (225/841) með HCV sýkingu af arfgerð 1, 79,8% (331/415) með arfgerð 2, 22,1% (136/615) með arfgerð 3, 49,7% (80/161) með arfgerð 4, 12,9 % (4/31) með arfgerð 5 og 54,1% (20/37) með arfgerð 6.

Arfgerð 1, 2, 4, 5 og 6: Fjölbreytni við upphaf hjá arfgerð 1, 2, 4, 5 og 6 hafði engin áhrif á meðferðarniðurstöður.

Arfgerð 3: Hjá einstaklingum sem fengu ráðlagða meðferð (n=313) hafði fjölbreytni við upphaf í NS5A (Y93H meðtalín) eða NS3 engin áhrif á meðferðarniðurstöður. Hjá öllum (15/15) með Y93H og 77% (17/22) með A30K í NS5A við upphaf náðist viðvarandi veirusvörun í 12 vikur. Algengi A30K og Y93H í upphafi var 7,0% og 4,8%, í sömu röð. Hæfni til að meta áhrif grunnildis fjölbreytni í NS5A var takmörkuð hjá einstaklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður með skorpulífur og einstaklingum sem höfðu fengið meðferð vegna lágs algengis A30K (3,0%, 4/132) eða Y93H (3,8%, 5/132).

Víxlónæmi

In vitro upplýsingar benda til að meirihluti skiptihvarfa sem tengjast ónæmi í NS5A í aminosýrustöðu 24, 28, 30, 31, 58, 92 eða 93 sem hefur í för með sér ónæmi fyrir ombitasvir, daclatasvir, ledipasvir, elbasvir eða velpatasvir eru enn næm fyrir pibrentasviri. Sumar samsetningar NS5A skiptihvarfa í þessum stöðum sýndu lækun á næmni fyrir pibrentasviri. Glecaprevir var fullkomlega virkt gegn ónæmistengdum skiptihvörfum í NS5A en pibrentasvir var fullkomlega virkt gegn ónæmistengdum skiptihvörfum í NS3. Glecaprevir og pibrentasvir voru bæði fullkomlega virk gegn ónæmistengdum skiptihvörfum í NS5B núkleotíðhemlum og NS5B hemlum sem ekki eru núkleotíð.

Verkun og öryggi

Í töflu 8 er yfirlit yfir klínískar rannsóknir með Maviret hjá einstaklingum með HCV sýkingu af arfgerð 1, 2, 3, 4, 5 eða 6.

Tafla 8: Klínískar rannsóknir með Maviret hjá sjúklingum með HCV af arfgerð 1, 2, 3, 4, 5 eða 6

| Arfgerð | Klínísk rannsókn | Rannsóknarsnið |
|---|--------------------------|---|
| TN og PRSTE sjúklingar án skorpulifrar | | |
| Arfgerð 1 | ENDURANCE-1 ^a | Maviret í 8 (n=351) eða 12 vikur (n=352) |
| | SURVEYOR-1 | Maviret í 8 vikur (n=34) |
| Arfgerð 2 | ENDURANCE-2 | Maviret (n=202) eða lyfleysa (n=100) í 12 vikur |

| | | |
|--|-----------------------------|---|
| | SURVEYOR-2 ^b | Maviret í 8 vikur (n=199) eða 12 vikur (n=25) |
| Arfgerð 3 | ENDURANCE-3 | Maviret í 8 vikur (n=157) eða 12 vikur (n=233) Sofosbuvir + daclatasvir í 12 vikur (n=115) |
| | SURVEYOR-2 | Maviret í 8 (TN eingöngu, n=29) eða 12 vikur (n=76) eða 16 vikur (TE aðeins, n=22) |
| Arfgerð 4, 5, 6 | ENDURANCE-4 | Maviret í 12 vikur (n=121) |
| | ENDURANCE-5,6 | Maviret í 8 vikur (n=75) |
| | SURVEYOR-1 | Maviret í 12 vikur (n=32) |
| | SURVEYOR-2 ^c | Maviret í 8 vikur (n=58) |
| Arfgerð 6 | VOYAGE-1 ^f | Maviret í 8 vikur (arfgerð 1, 2, 4, 5 og 6 og arfgerð 3 TN) (n=356) eða 16 vikur (arfgerð 3 TE eingöngu) (n=6) |
| TN og PRS-TE sjúklingar með skorpulifur | | |
| Arfgerð 1, 2, 4, 5, 6 | EXPEDITION-1 | Maviret í 12 vikur (n=146) |
| Arfgerð 3 | SURVEYOR-2 ^d | Maviret í 12 vikur (TN eingöngu, n=64) eða 16 vikur (TE eingöngu, n=51) |
| Arfgerð 5, 6 | ENDURANCE-5,6 | Maviret í 12 vikur (n=9) |
| Arfgerð 6 | VOYAGE-2 ^f | Maviret í 12 vikur (arfgerð 1, 2, 4, 5 og 6 og arfgerð 3 TN) (n=157) eða 16 vikur (arfgerð 3 TE eingöngu) (n=3) |
| Arfgerð 6 | EXPEDITION-8 | Maviret í 8 vikur (n=343) (TN eingöngu) |
| Sjúklingar með langvinnan nýrnasjúkdóm, stig 3b, 4 og 5, með eða án skorpulifrar | | |
| Arfgerð 6 | EXPEDITION-4 | Maviret í 12 vikur (n=104) |
| Arfgerð 6 | EXPEDITION-5 | Maviret í 8 vikur (n=84) eða 12 vikur (n=13) eða 16 vikur (n=4) |
| Sjúklingar sem hafa fengið NS5A hemil og/eða próteasahemil, með eða án skorpulifrar | | |
| Arfgerð 1, 4 | MAGELLAN-1 ^e | Maviret í 12 vikur (n=66) eða 16 vikur (n=47) |
| Arfgerð 1 | B16-439 | Maviret í 12 vikur (n=78) eða 16 vikur (n=78) eða Maviret + RBV í 12 vikur (n=21) |
| Sjúklingar sýktir af HCV/HIV-1 samhliða, með eða án skorpulifrar | | |
| Arfgerð 1-6 | EXPEDITION-2 | Maviret í 8 vikur (n=137) eða 12 vikur (n=16) |
| Lifrar- eða nýrnaþegar | | |
| Arfgerð 6 | MAGELLAN-2 | Maviret í 12 vikur (n=100) |
| Sjúklingar á unglingsaldri (12 til < 18 ára) | | |
| Arfgerð 6 | DORA (hluti 1) ^a | Maviret í 8 vikur (n=44) eða 16 vikur (n=3) |
| Börn (3 til < 12 ára) | | |
| Arfgerð 6 | DORA (hluti 2) ^a | Maviret í 8 vikur (n=78) eða 12 vikur (n=1) eða 16 vikur (n=1) |

TN=treatment naïve (sjúklingar sem hafa ekki fengið meðferð áður), PRS-TE= treatment experienced (sjúklingar sem hafa fengið meðferð áður) (m.a. fyrri meðferð með pegIFN (eða IFN) og/eða RBV og/eða sofosbuvir).

a. ENDURANCE-1 felur í sér 33 sjúklinga sem voru smitaðir af HIV-1 samhliða. DORA felur í sér 3 sjúklinga sýktir samhliða með HIV-1.

b. Arfgerð 2 úr SURVEYOR-2 hluta 1 og 2 - Maviret í 8 vikur (n=54) eða 12 vikur (n=25); Arfgerð 2 úr SURVEYOR-2 hluta 4 - Maviret í 8 vikur (n=145).

c. Arfgerð 3 án skorpulifrar úr SURVEYOR-2 hluta 1 og 2 - Maviret í 8 vikur (n=29) eða 12 vikur (n=54); Arfgerð 3 án skorpulifrar úr SURVEYOR-2 hluta 3 - Maviret í 12 vikur (n=22) eða 16 vikur (n=22).

d. Arfgerð 3 með skorpulifur úr SURVEYOR-2 hluta 2 - Maviret í 12 vikur (n=24) eða 16 vikur (n=4); Arfgerð 3 með skorpulifur úr SURVEYOR-2 hluta 3 - Maviret í 12 vikur (n=40) eða 16 vikur (n=47).

e. Arfgerð 1, 4 úr MAGELLAN-1 hluta 1 - Maviret í 12 vikur (n=22); Arfgerð 1, 4 úr MAGELLAN-1 hluta 2 - Maviret í 12 vikur (n=44) eða 16 vikur (n=47).

f. VOYAGE-1 og VOYAGE-2 voru asiskar svæðarannsóknir.

g. Maviret er ekki ráðlagt sem endurmeðferð hjá sjúklingum sem hafa áður fengið NS3/4A og/eða NS5A hemla (sjá kafla 4.4).

Gildi HCV RNA í sermi voru mæld meðan á klínísku rannsóknunum stóð samkvæmt Roche COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV prófi (útgáfa 2.0) með lægri magngreiningarmörk 15 a.e./ml (nema í SURVEYOR-1 og SURVEYOR-2 sem var samkvæmt Roche COBAS TaqMan real-time reverse transcriptase-PCR (RT-PCR) greiningu v. 2.0 með lægri magngreiningarmörk 25 a.e./ml). Viðvarandi veirufraðileg svörun (SVR12) skilgreind sem HCV RNA undir lægri magngreiningarmörkum í 12 vikur eftir lok meðferðar var aðalendapunkturinn í öllum rannsóknunum fyrir ákvörðun á lækningarhlutfalli HCV.

Klínískar rannsóknir hjá sjúklingum sem hafa ekki fengið meðferð áður eða sem hafa fengið meðferð áður, með eða án skorpulifrur

Hjá þeim 2.409 fullorðnu einstaklingum sem voru með lifrarsjúkdóm en starfhæfa lifur (með eða án skorpulifrur) sem fengu meðferð og höfðu eða höfðu ekki fengið meðferð áður með samsetningum með peginterferoni, ribavirini og/eða sofosbuviri var miðgildi aldurs 53 ár (á bilinu: 19 til 88); 73,3% höfðu ekki fengið meðferð áður, 26,7% höfðu fengið meðferð áður með samsetningu sem innihélt annaðhvort sofosbuvir, ribavirin og/eða peginterferon; 40,3% voru sýktir með HCV af arfgerð 1; 19,8% voru með HCV af arfgerð 2; 27,8% voru með HCV af arfgerð 3; 8,1% voru með HCV af arfgerð 4; 3,4% voru með HCV af arfgerð 5-6; 13,1% voru \geq 65 ára; 56,6% voru karlar; 6,2% voru svartir; 12,3% voru með skorpulifur; 4,3% voru með alvarlega skerta nýrnastarfsemi eða lokastignýrnasjúkdóm; hjá 20,0% var líkamspýngdarstuðull a.m.k. 30 kg/m²; 7,7% voru sýktir af HIV-1 samhliða og miðgildi upphafsgildis HCV RNA var 6,2 log₁₀ a.e./ml.

Tafla 9: Viðvarandi veirusvörun í 12 vikur hjá fullorðnum einstaklingum sem ekki höfðu fengið meðferð og höfðu fengið meðferð áður^a með peginterferoni, ribavirini og/eða sofosbuviri með arfgerð 1, 2, 4, 5 og 6 sem fengu ráðlagða meðferðarlengd (sameinuð gögn frá ENDURANCE-1b, SURVEYOR-1, -2 og EXPEDITION-1, 2^b, -4 og 8)

| | Arfgerð 1 | Arfgerð 2 | Arfgerð 4 | Arfgerð 5 | Arfgerð 6 |
|--|--------------------|--------------------|------------------|---------------|------------------|
| Viðvarandi veirusvörun í 12 vikur hjá einstaklingum án skorpulifrur | | | | | |
| 8 vikur | 99,2% (470/474) | 98,1% (202/206) | 95,2% (59/62) | 100% (2/2) | 92,3% (12/13) |
| Útkoma hjá einstaklingum án viðvarandi veirusvörunar í 12 vikur | | | | | |
| Veirufraðilegur brestur á meðferðartíma | 0,2% (1/474) | 0% (0/206) | 0% (0/62) | 0% (0/2) | 0% (0/13) |
| Bakslag ^c | 0% (0/471) | 1,0% (2/204) | 0% (0/61) | 0% (0/2) | 0% (0/13) |
| Aðrir ^d | 0,6% (3/474) | 1,0% (2/206) | 4,8% (3/62) | 0% (0/2) | 7,7% (1/13) |
| Viðvarandi veirusvörun í 12 vikur hjá einstaklingum með skorpulifur | | | | | |

| | | | | | |
|--|--------------------|-----------------|-----------------|---------------|---------------|
| 8 vikur | 97,8% (226/231) | 100% (26/26) | 100% (13/13) | 100% (1/1) | 100% (9/9) |
| 12 vikur | 96,8% (30/31) | 90,0% (9/10) | 100% (8/8) | --- | 100% (1/1) |
| Útkoma hjá einstaklingum án viðvarandi veirusvörunar í 12 vikur | | | | | |
| Veirufræðilegur brestur á meðferðartíma | 0% (0/262) | 0% (0/36) | 0% (0/21) | 0% (0/1) | 0% (0/10) |
| Bakslag ^c | 0,4% (1/256) | 0% (0/35) | 0% (0/20) | 0% (0/1) | 0% (0/10) |
| Aðrir ^d | 1,9% (5/262) | 2,8% (1/36) | 0% (0/21) | 0% (0/1) | 0% (0/10) |

- a. Hlutfall einstaklinga með meðferðarreynslu á peginterferoni, ribavirini og/eða sofosbuviri er 26%, 14%, 24%, 0% og 13% fyrir arfgerð 1, 2, 4, 5 og 6, í sömu röð. Enginn einstaklingur með arfgerð 5 var með fyrri meðferðarreynslu á peginterferoni, ribavirini og/eða sofosbuviri og 3 einstaklingar með arfgerð 6 voru með fyrri meðferðarreynslu á peginterferoni, ribavirini og eða sofosbuviri.
- b. Felur í sér samtals 154 einstaklinga sem einnig eru sýktir með HIV-1 úr ENDURANCE-1 og EXPEDITION-2 sem fengu ráðlagðan meðferðartíma.
- c. Bakslag er skilgreint sem HCV RNA \geq lægri magngreiningarmörk við svörun í lok meðferðar hjá þeim sem luku meðferð.
- d. Felur í sér einstaklinga sem hættu vegna aukaverkana, fundust ekki við eftirfylgni, eða hættu í rannsókninni.

Af þeim sem voru með arfgerð 1, 2, 4, 5 eða 6 með lokastigs nýrnasjúkdóm og tóku þátt í EXPEDITION-4 náðist viðvarandi veirusvörun í 12 vikur án veirufræðilegs brests hjá 97,8% (91/93).

Klínísk rannsókn hjá einstaklingum með sýkingu af arfgerð 5 eða 6

ENDURANCE-5,6 var opin rannsókn hjá 84 fullorðnum einstaklingum með HCV sýkingu af arfgerð 5 (N=23) eða 6 (N=61) sem ekki höfðu fengið meðferð áður eða voru með fyrri meðferðarreynslu á peginterferoni, ribavirini og/eða sofosbuviri. Einstaklingar án skorpulifrar fengu Maviret í 8 vikur og einstaklingar með skorpulifur en starfhæfa lifur fengu Maviret í 12 vikur. Hjá 84 einstaklingum sem fengu meðferð, var miðgildi aldurs 59 ár (á bilinu 24-79); 27% voru með HCV arfgerð 5; 73% með arfgerð 6; 54% voru konur; 30% voru af hvítum kynstofni; 68% voru asískir; 90% höfðu ekki fengið meðferð við HCV áður; 11% voru með skorpulifur en starfhæfa lifur.

Heildartíðni viðvarandi veirusvörunar í 12 vikur var 97,6% (82/84). Heildartíðni viðvarandi veirusvörunar í 12 vikur var 95,7% (22/23) hjá einstaklingum með sýkingu af arfgerð 5 og 98,4% (60/61) hjá einstaklingum með sýkingu af arfgerð 6. Einn einstaklingur með sýkingu af arfgerð 5 sem ekki hafði fengið meðferð áður, án skorpulifrar fékk bakslag og einn einstaklingur með sýkingu af arfgerð 6 með skorpulifur en starfhæfa lifur varð fyrir veirufræðilegum bresti meðan á meðferðinni stóð.

Einstaklingar með sýkingu af arfgerð 1, 2, 4, 5 eða 6 með skorpulifur sem fengu Maviret í 8 vikur
Öryggi og verkun Maviret, sem gefið var í 8 vikur fullorðnum einstaklingum með arfgerð 1, 2, 4, 5 eða 6 með skorpulifur en starfhæfa lifur sem ekki höfðu áður fengið meðferð, var metin í stakarma opinni rannsókn (EXPEDITION-8).

Hjá þeim 280 sem fengu meðferð var miðgildi aldurs 60 ár (á bilinu: 34 til 88); 81,8% voru með HCV arfgerð 1; 10% voru með HCV arfgerð 2; 4,6% voru með HCV arfgerð 4; 0,4% voru með HCV arfgerð 5; 3,2% voru með HCV arfgerð 6; 60% voru karlar; 9,6% voru af svörtum kynstofni.

Heildartíðni viðvarandi veirusvörunar í 12 vikur var 97,6% (275/280). Enginn veirufræðilegur brestur kom fram.

Einstaklingar með sýkingu af arfgerð 3

Sýnt var fram á verkun Maviret hjá einstaklingum sem höfðu eða höfðu ekki fengið meðferð áður með samsetningunum peginterferon, ribavirin og/eða sofosbuvir með langvinna lifrabólgu C veirusýkingu af arfgerð 3 í klínísku rannsóknunum ENDURANCE-3 (fullorðnir sem höfðu ekki fengið meðferð áður, án skorpulifrar), EXPEDITION-8 (fullorðnir sem höfðu ekki fengið meðferð áður, með skorpulifur) og SURVEYOR-2, hluti 3 (fullorðnir með og án skorpulifrar og/eða sem höfðu fengið meðferð áður).

ENDURANCE-3 var slembuð að hluta, opin rannsókn með virkum samanburði hjá einstaklingum með sýkingu af arfgerð 3 sem hafa ekki fengið meðferð áður. Einstaklingum var slembiraðað (2:1) og fengu Maviret í 12 vikur eða samsetninguna sofosbuvir og daclatasvir í 12 vikur; síðan kom þriðji hópurinn inn í rannsóknina (sem var ekki slembaður) og fékk Maviret í 8 vikur. EXPEDITION-8 var opin rannsókn á hópi einstaklinga með skorpulifur en starfhæfa lifur og sýkingu af arfgerð 1, 2, 3, 4, 5 eða 6 sem ekki höfðu fengið meðferð áður og fengu Maviret í 8 vikur. SURVEYOR-2, hluti 3 var opin rannsókn þar sem verkun Maviret í 16 vikur var metin hjá einstaklingum með sýkingu af arfgerð 3 án skorpulifrar eða með skorpulifur en starfhæfa lifur sem höfðu fengið meðferð áður. Hjá þeim sem höfðu fengið meðferð áður hafði fyrri meðferð sem innihélt sofosbuvir brugðist hjá 46% (42/91).

Tafla 10: Viðvarandi veirusvörun í 12 vikur (SVR12) hjá fullorðnum sem hafa ekki fengið meðferð áður, með veirusýkingu af arfgerð 3 án skorpulifrar (ENDURANCE-3)

| Viðvarandi veirusvörun | Maviret 8 vikur N= 157 | Maviret 12 vikur N= 233 | SOF+DCV 12 vikur N= 115 |
|--|--|--|----------------------------|
| | 94,9% (149/157) | 95,3% (222/233) | 96,5% (111/115) |
| | | Meðferðarmunur -1,2%; 95% öryggisbil (-5,6% til 3,1%) | |
| | Meðferðarmunur -0,4%; 97,5% öryggisbil (-5,4% til 4,6%) | | |
| Útkoma hjá einstaklingum án SVR12 | | | |
| Veirufraðilegur brestur á meðferðartíma | 0,6% (1/157) | 0,4% (1/233) | 0% (0/115) |
| Bakslag ^a | 3,3% (5/150) | 1,4% (3/222) | 0,9% (1/114) |
| Aðrir ^b | 1,3% (2/157) | 3,0% (7/233) | 2,6% (3/115) |

a. Bakslag er skilgreint sem HCV RNA \geq lægri magngreiningarmörk við svörun í lok meðferðar hjá þeim sem luku meðferð.

b. Þar með taldir einstaklingar sem hættu vegna aukaverkana, fundust ekki við eftirfylgni, eða hættu í rannsókninni.

Í samsettri greiningu hjá fullorðnum sjúklingum sem ekki höfðu fengið meðferð áður án skorpulifrar (þar með talið 2. og 3. stigs gögn) þar sem SVR12 var metið samkvæmt tilvist A30K við upphaf, var töluvert lægra SVR12 hlutfall hjá sjúklingum með A30K sem fengu meðferð í 8 vikur samanborið við þá sem fengu meðferð í 12 vikur [78% (14/18) á móti 93% (13/14)].

Tafla 11: Viðvarandi veirusvörun í 12 vikur (SVR12) hjá einstaklingum með veirusýkingu arfgerð 3, með eða án skorpulifrar (SURVEYOR-2, hluti 3 og EXPEDITION-8)

| | Þeir sem hafa ekki fengið meðferð áður, með skorpulifur | Þeir sem hafa ekki fengið meðferð áður, með skorpulifur | Þeir sem hafa fengið meðferð áður, með eða án skorpulifrar |
|------------------------|---|---|--|
| | MAVIRET 8 vikur (N=63) | MAVIRET 12 vikur (N=40) | MAVIRET 16 vikur (N=69) |
| Viðvarandi veirusvörun | 95,2% (60/63) | 97,5% (39/40) | 95,7% (66/69) |

| Útkoma hjá einstaklingum án SVR12 | | | |
|---|---------------|---------------|---------------|
| Veirufræðilegur brestur á meðferðartíma | 0% (0/63) | 0% (0/40) | 1,4% (1/69) |
| Bakslag ^a | 1,6% (1/62) | 0% (0/39) | 2,9% (2/68) |
| Aðrir ^b | 3,2% (2/63) | 2,5% (1/40) | 0% (0/69) |
| Viðvarandi veirusvörun samkvæmt stöðu skorpulifrar | | | |
| Án skorpulifrar | NA | NA | 95,5% (21/22) |
| Skorpulifur | 95,2% (60/63) | 97,5% (39/40) | 95,7% (45/47) |

a. Bakslag er skilgreint sem HCV RNA \geq lægri magngreiningarmörk við svörun í lok meðferðar hjá þeim sem luku meðferð.

b. Þar með taldir einstaklingar sem hættu vegna aukaverkana, fundust ekki við eftirfylgni, eða hættu í rannsókninni.

Af þeim sem eru með veirusýkingu af arfgerð 3 með lokastignýrnasjúkdóm og tóku þátt í EXPEDITION-4, náðist viðvarandi veirusvörun í 12 vikur hjá 100% (11/11)

Einstaklingar með sýkingu af arfgerð 3b

Arfgerð 3b er undirflokkur sem greint var frá hjá tiltölulega fáum HCV-sýktum sjúklingum í Kína og í nokkrum löndum í Suður- og Suðaustur-Asíu en í mjög sjaldgæfum tilvikum utan þessara svæða. Rannsóknirnar VOYAGE-1 og VOYAGE-2 voru gerðar í Kína, Singapúr og Suður-Kóreu hjá fullorðnum einstaklingum sýktum af HCV arfgerð 1-6 án skorpulifrar (VOYAGE-1) eða með skorpulifur en starfhæfa lifur (VOYAGE2) sem höfðu ekki fengið meðferð áður eða sem höfðu fengið meðferð áður með samsetningum með interferoni, peginterferoni, ribavirini og/eða sofosbuviri. Allir þátttakendur án skorpulifrar fengu Maviret í 8 vikur og þeir sem voru með skorpulifur en starfhæfa lifur fengu Maviret í 12 vikur, fyrir utan þá sem voru með arfgerð 3 með fyrri meðferðarreynslu á peginterferoni, ribavirini og/eða sofosbuviri sem fengu Maviret í 16 vikur. Heildartíðni viðvarandi veirusvörunar í 12 vikur var 97,2% (352/362) í VOYAGE-1 og 99,4% (159/160) í VOYAGE-2.

Hjá þeim sem voru með arfgerð 3b án skorpulifrar var gildi fyrir tíðni viðvarandi veirusvörunar í 12 vikur tölulega lægra eða 58,3% (7/12) [62,5% (5/8) hjá þeim sem höfðu ekki fengið meðferð áður og 50% (2/4) hjá þeim sem voru með fyrri meðferðarreynslu á peginterferoni, ribavirini og/eða sofosbuviri] samanborið við þá sem voru með arfgerð 3a án skorpulifrar (92,9% (13/14)). Þrír þátttakendur með arfgerð 3b sem höfðu ekki fengið meðferð áður fengu bakslag og tveir með arfgerð 3b með fyrri meðferðarreynslu á peginterferoni, ribavirini og/eða sofosbuviri urðu fyrir veirufræðilegum bresti meðan á meðferðinni stóð. Hjá þeim sem voru með skorpulifur en starfhæfa lifur var heildartíðni viðvarandi veirusvörunar í 12 vikur hjá þeim sem voru með arfgerð 3b 87,5% (7/8) [85,7% (6/7) hjá þeim sem höfðu ekki fengið meðferð áður og 100% (1/1) hjá þeim sem voru með fyrri meðferðarreynslu á peginterferoni, ribavirini og/eða sofosbuviri] og 100% (6/6) hjá þeim sem voru með arfgerð 3a. Bakslag varð hjá einum þátttakanda með arfgerð 3b sem hafði ekki fengið meðferð áður.

Heildar SVR12 úr klínísku rannsóknunum hjá fullorðnum einstaklingum sem hafa ekki fengið meðferð áður eða fengið meðferð áður, með eða án skorpulifrar

Hjá einstaklingum sem höfðu ekki fengið meðferð áður eða höfðu fengið meðferð með samsetningum interferons, peginterferons, ribavirins og/eða sofosbuvirs og fengu ráðlagða meðferðarlengd náðist SVR12 hjá 97,5% (1.395/1.431) en veirufræðilegur brestur varð hjá 0,3% (3/1.431) á meðferðartíma og 0,9% (12/1.407) fékk bakslag eftir að meðferð lauk.

Hjá einstaklingum sem höfðu ekki fengið meðferð áður eða höfðu fengið meðferð með samsetningum interferons, peginterferons, ribavirins og/eða sofosbuvirs með starfhæfa skorpulifur og fengu ráðlagða meðferðarlengd náðist SVR12 hjá 97,1% (431/444) (þar af náðu 97,7% (335/343) þeirra sem ekki höfðu fengið meðferð áður SVR12) en veirufræðilegur brestur varð hjá 0,2% (1/444) á meðferðartíma og 0,9% (4/434) fékk bakslag eftir að meðferð lauk.

Hjá einstaklingum sem höfðu ekki fengið meðferð áður án skorpulifrar og fengu ráðlagða meðferðarlengd í 8 vikur náðist SVR12 hjá 97,5% (749/768) en veirufræðilegur brestur varð hjá 0,1% (1/768) á meðferðartíma og 0,7% (5/755) fékk bakslag eftir að meðferð lauk.

Hjá einstaklingum sem höfðu fengið meðferð með samsetningum interferons, peginterferons, ribavirins og/eða sofosbuvirs án skorpulifrar og fengu ráðlagða meðferðarlengd náðist SVR12 hjá 98,2% (215/219) en veirufræðilegur brestur varð hjá 0,5% (1/219) á meðferðartíma og 1,4% (3/218) fékk bakslag eftir að meðferð lauk.

Þar sem HIV-1 sýking var samhliða hafði það ekki áhrif á verkun. SVR12 hlutfallið hjá einstaklingum sýktum af HCV/HIV-1 samhliða sem höfðu ekki fengið meðferð áður eða höfðu fengið meðferð með samsetningum interferons, peginterferons, ribavirins og/eða sofosbuvirs og fengu meðferð í 8 eða 12 vikur (án skorpulifrar eða með starfshæfa skorpulifur, í þeirri röð) var 98,2% (165/168) úr ENDURANCE-1 og EXPEDITION-2. Veirufræðilegur brestur varð hjá einum einstaklingi (0,6%; 1/168) á meðferðartíma og enginn (0%; 0/166) fékk bakslag.

Klínísk rannsókn hjá lifrar- eða nýrnaþegum

MAGELLAN-2 var einarma opin rannsókn með 100 fullorðnum lifrar- eða nýrnaþegum með lifrabólgu C veirusýkingu af arfgerð 1-6 án skorpulifrar sem fengu Maviret í 12 vikur. Í rannsókninni voru einstaklingar sem höfðu ekki fengið meðferð við lifrabólgu C áður eða sem höfðu fengið meðferð áður með samsetningum með (peg) interferoni, ribavirini og/eða sofosbuviri fyrir utan þá sem voru með arfgerð 3 en enginn þeirra hafði fengið meðferð áður.

Hjá þeim 100 sem fengu meðferð var miðgildi aldurs 60 ár (á bilinu: 39 til 78); 57% voru með HCV af arfgerð 1, 13% voru með HCV af arfgerð 2, 24% voru með HCV af arfgerð 3, 4% voru með HCV af arfgerð 4, 2% voru með HCV af arfgerð 6; 75% voru karlar; 8% voru svartir; 66% höfðu ekki fengið meðferð við HCV áður; enginn var með skorpulifur og hjá 80% var upphafsgildi trefjunar F0 eða F1; 80% voru lifrarþegar og 20% voru nýrnaþegar. Ónæmisbælandi lyf sem voru leyfð samhliða voru ciclosporin \leq 100 mg/sólarhring, tacrolimus, sirolimus, everolimus, azathioprin, mycophenolicsýra, prednison og prednisolon.

Heildartíðni viðvarandi veirusvörunar í 12 vikur hjá þeim sem höfðu fengið ígræðslu var 98,0% (98/100). Eitt bakslag varð og enginn veirufræðilegur brestur kom fram á meðferðartímanum.

Klínísk rannsókn hjá einstaklingum með skerta nýrnastarfsemi

EXPEDITION-5 var opin rannsókn hjá 101 fullorðnum einstaklingi með lifrabólgu C veirusýkingu af arfgerð 1-6 án skorpulifrar eða með skorpulifur en starfshæfa lifur og langvinnan nýrnasjúkdóm, stig 3b, 4 eða 5. Einstaklingar höfðu ýmist ekki fengið meðferð áður eða fengið meðferð áður með samsetningu af með (peg) interferoni, ribavirini og/eða sofosbuviri og fengu Maviret í 8, 12 eða 16 vikur eftir samþykkttri meðferðarlengd.

Hjá þeim 101 einstaklingi sem fékk meðferð var miðgildi aldurs 58 ár (á bilinu 32-87); 53% voru með HCV af arfgerð 1; 27% voru með HCV af arfgerð 2; 15% voru með HCV af arfgerð 3; 4% voru með HCV af arfgerð 4; 59% voru karlar; 73% voru af hvítum kynstofni; 80% höfðu ekki áður fengið meðferð við HCV; 13% voru með skorpulifur og hjá 65% var upphafsgildi trefjunar F0 eða F1; 7% voru með langvinnan nýrnasjúkdóm á stigi 3b; 17% voru með langvinnan nýrnasjúkdóm á stigi 4 og 76% voru með langvinnan nýrnasjúkdóm á stigi 5 (allir voru á skilunarmeðferð); 84 einstaklingar fengu meðferð í 8 vikur, 13 einstaklingar fengu meðferð í 12 vikur og 4 einstaklingar fengu meðferð í 16 vikur.

Heildartíðni viðvarandi veirusvörunar í 12 vikur var 97% (98/101). Enginn veirufræðilegur brestur kom fram.

Lengd viðvarandi veirusvörunar

Í langtímarannsókn með eftirfylgni (M13-576) sást viðvarandi veirusvörun fram að síðustu eftirfylgniskoðun hjá 99,5% (374/376) fullorðnum einstaklingum sem höfðu náð viðvarandi veirusvörun í 12 vikur (miðgildislengd eftirfylgni: 35,5 mánuðir): 100%, 99,6% og 95,8% einstaklinga sem höfðu fengið meðferð með Maviret í 8, 12 og 16 vikur, í þeirri röð. Af þeim 2 einstaklingum sem ekki viðhéldu viðvarandi veirusvörun kom síðbúið bakslag hjá öðrum þeirra 390 dögum eftir meðferð með Maviret og hjá hinum kom upp HVC-endursýking af annarri arfgerð.

Aldraðir

Klínískar rannsóknir á Maviret tóku til 328 sjúklinga 65 ára og eldri (13,8% af heildarþátttakendum). Svörunartíðni hjá sjúklingum \geq 65 ára var svipuð og hjá sjúklingum $<$ 65 ára hjá öllum meðferðarhópunum.

Börn

Sýnt var fram á verkun, öryggi og lyfjahvörf Maviret hjá börnum frá 3 ára aldri til yngri en 18 ára í opinni rannsókn sem var í tveimur hlutum, DORA hluti 1 og hluti 2.

DORA hluti 1 lagði mat á öryggi og verkun hjá 47 unglíngum á aldrinum 12 ára til yngri en 18 ára, sem fengu Maviret 300 mg/120 mg (þrjár 100 mg/40 mg filmuhúðaðar töflur) í 8 eða 16 vikur. Miðgildi aldurs var 14 ár (bil: 12 til 17); 79% voru með HCV af arfgerð 1, 6% voru með HCV af arfgerð 2, 9% voru með HCV af arfgerð 3, 6% voru með HCV af arfgerð 4; 55% voru konur; 11% voru svartir; 77% höfðu ekki fengið meðferð við HCV áður; 23% voru með fyrri meðferðarreynslu af interferoni; 4% voru sýktir af HIV samhliða; enginn var með skorpulífur; meðaltalsþyngd var 59 kg (bil: (32 til 109)).

Í DORA hluti 1 var heildar SVR12 hlutfallið 100% (47/47). Enginn einstaklingur upplifði veirufræðilegan brest.

DORA hluti 2 lagði mat á öryggi og verkun Maviret skömmtunar á kyрни miðað við þyngd í 8, 12 eða 16 vikur hjá 80 börnum frá 3 ára aldri til yngri en 12 ára. 18 einstaklingar fengu lægri skammtinn í upphafi og 62 einstaklingar fengu ráðlagðan lokaskammt. Miðgildi aldurs var 7 ár (bil: 3 til 11); 73% voru með HCV af arfgerð 1, 3% voru með HCV af arfgerð 2, 23% voru með HCV af arfgerð 3, 3% voru með HCV af arfgerð 4; 55% voru konur; 6% voru svartir; 97,5% höfðu ekki fengið meðferð við HCV áður; 2,5% voru með fyrri meðferðarreynslu af interferoni; 1% voru sýktir af HIV samhliða; enginn var með skorpulífur; meðaltalsþyngd var 26 kg (bil: (13 til 44)).

Í DORA hluti 2, var heildar SVR12 hlutfallið hjá einstaklingum sem fengu ráðlagðan lokaskammt 98,4% (61/62). Enginn sem fékk ráðlagðan lokaskammt varð fyrir veirufræðilegum bresti. Eitt 9 ára barn með HCV sýkingu af arfgerð 3b, sem hafði fengið lægri skammtinn í upphafi, upplifði veirufræðilegan brest. Barnið var með K30R og V31M fjölbreytni í upphafi og Y93H af völdum meðferðarinnar við bakslag í NS5A; engin skiptihvörf í upphafi eða af völdum meðferðarinnar sást í NS3.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjafræðilegir eiginleikar virku efnanna í Maviret eru sýndir í töflu 12.

Tafla 12: Eiginleikar lyfjahvarfa virku efna Maviret hjá heilbrigðum einstaklingum

| | Glecaprevir | Pibrentasvir |
|---------------------------------------|--------------------|---------------------|
| Frásog | | |
| T _{max} (klst.) ^a | 5,0 | 5,0 |
| T _{max} (klst.) ^a | 3,0 – 4,0 | 3,0 – 5,0 |

| | | |
|---|-------------------------|-------------------------------|
| Áhrif máltíðar (miðað við fastandi ástand) ^b hjá fullorðnum fyrir töflur | ↑ 83-163% | ↑ 40-53% |
| Áhrif máltíðar (miðað við fastandi ástand) ^b fyrir kyрни | ↑ 131 – 168% | ↑ 56 – 115% |
| Dreifing | | |
| % Bundið plasmapróteinum hjá mönnum | 97,5 | > 99,9 |
| Blóð-plasma hlutfall | 0,57 | 0,62 |
| Umbrot | | |
| Umbrot | afleidd | engin |
| Útskilnaður | | |
| Aðalbrothvarfsleið | gall útskilnaður | gall útskilnaður |
| t _{1/2} (klst.) við jafnvægi | 6 – 9 | 23 - 29 |
| % skammts sem skilst út með þvagi ^c | 0,7 | 0 |
| % skammts sem skilst út með hægðum ^c | 92,1 ^d | 96,6 |
| Flutningur | | |
| Hvarfefni flutningskerfis | P-gp, BCRP og OATP1B1/3 | P-gp og ekki undanskilið BCRP |

- a. Miðgildi T_{max} eftir stakan skammt glecaprevirs og pibrentasvirs hjá heilbrigðum einstaklingum.
b. Meðal altæk útsetning með meðalfituríkri eða fituríkri máltíð.
c. Stakur skammtur [¹⁴C]glecaprevir eða [¹⁴C]pibrentasvir í rannsóknum á jafnvægi milli skammta og útskilnaðar (mass balance studies).
d. Oxandi umbrotsefni eða aukaafurðir þeirra voru 26% af geislavirkum skammti. Engin umbrotsefni glecaprevirs sást í plasma.

Hjá sjúklingum með langvarandi lifrabólgu C sýkingu án skorpulifrar voru margfeldismeðaltalsgildi AUC₂₄-gildi 13.600 ng klst./ml fyrir glecaprevir og 459 ng klst./ml fyrir pibrentasvir, eftir 3 daga einlyfja meðferð með annaðhvort glecaprevir 300 mg á dag (N=6) eða pibrentasvir 120 mg á dag (N=8). Áætlun um lyfjahvarfabreytur með notkun lyfjahvarfalíkana þýðis hefur í eðli sínu óvissu vegna skammta sem ekki eru línulegir og víxlverkunar milli glecaprevirs og pibrentasvirs. Byggt á lyfjahvarfalíkönun þýðis fyrir Maviret hjá sjúklingum með langvarandi lifrabólgu C, voru AUC₂₄ gildi við jafnvægi fyrir glecaprevir og pibrentasvir 4.800 og 1.430 ng klst./ml hjá einstaklingum án skorpulifrar (N=1.804) og 10.500 og 1.530 ng klst./ml. hjá einstaklingum með skorpulifur (N=280), í sömu röð. Miðað við heilbrigða þátttakendur (N=230) var áætlun þýðis fyrir AUC_{24, ss} svipað (10% munur) fyrir glecaprevir og 34% lægra fyrir pibrentasvir hjá sjúklingum með lifrabólgu C án skorpulifrar.

Línulegt/ólínulegt samband

AUC fyrir glecaprevir jókst meira en á skammtaháðan hátt (1.200 mg á dag hafði 516-falt meiri útsetningu en 200 mg á dag) sem getur tengst metnun á upptöku- og útflæðisflutningskerfum.

AUC fyrir pibrentasvir jókst meira en á skammtaháðan fyrir skammta allt að 120 mg, (yfir 10-föld aukin útsetning við 120 mg á dag samanborið við 30 mg á dag) en sýndi línuleg lyfjahvörf við skammta ≥ 120 mg. Ólínuleg aukning útsetningar <120 mg getur tengst metnun útflæðisflutningskerfa.

Aðgengi pibrentasvirs þegar það er gefið samhliða glecapreviri er 3-falt á við pibrentasvir eitt og sér. Samhliða notkun pibrentasvirs hefur áhrif í minna mæli á glecaprevir.

Lyfjahvörf hjá sérstökum hópum

Kynþáttur/uppruni

Ekki þarf að aðlaga skammta Maviret út frá kynþætti eða uppruna.

Kyn

Ekki þarf að aðlaga skammta Maviret út frá kyni.

Aldraðir

Ekki þarf að aðlaga skammta Maviret hjá öldruðum sjúklingum. Greining á lyfjahvörfum þýðis hjá einstaklingum með lifrabólgu C sýndi að á aldursbilinu (12 til 88 ára) hefur aldur engin klínísk marktæk áhrif á útsetningu fyrir glecapreviri eða pibrentasviri.

Börn

Við ráðlagða skammta miðað við líkamsþyngd sjúklings var útsetning fyrir glecapreviri og pibrentasviri hjá börnum á aldrinum 3 til < 12 ára innan virks útsetningarbils hjá fullorðnum í 2./3. stigs rannsóknnum. Maviret er fánlegt í töfluformi fyrir börn 12 ára til yngri en 18 ára eða sem veга meira en 45 kg. Kyrnið var ekki rannsaka hjá börnum eldri en 12 ára. Töflurnar og kyrnið eru ekki jafngild. Lyfjahvörf glecaprevirs og pibrentasvirs hafa ekki verið staðfest hjá börnum < 3 ára að aldri eða sem veга minna en 12 kg.

Skert nýrnastarfsemi

AUC fyrir glecaprevir og pibrentasvir jókst $\leq 56\%$ hjá þeim sem ekki eru með lifrabólgu C veirusýkingu með vægt skerta, meðalskerta, alvarlega skerta nýrnastarfsemi eða með lokastignýrnasjúkdóm sem ekki eru í skilun miðað við þá sem eru með eðlilega nýrnastarfsemi. AUC fyrir glecaprevir og pibrentasvir var svipað óháð skilun ($\leq 18\%$ munur) hjá þeim sem eru ekki með lifrabólgu C veirusýkingu en eru háðir skilun. Í greiningu á lyfjahvörfum þýðis hjá einstaklingum með lifrabólgu C veirusýkingu var AUC fyrir glecaprevir 86% hærra og 54% hærra fyrir pibrentasvir hjá sjúklingum með lokastignýrnasjúkdóm, óháð skilun miðað við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi. Búast má við meiri aukningu þegar tekið er tillit til óbundinnar þéttni.

Í heildina voru breytingar á útsetningu fyrir Maviret hjá sjúklingum með lifrabólgu C veirusýkingu með skerta nýrnastarfsemi óháð skilun ekki marktækar klínískt.

Skert lifrarstarfsemi

Við klíníska skammta var AUC fyrir glecaprevir 33% hærra hjá þeim sem eru með Child-Pugh A en hjá þeim sem ekki eru með lifrabólgu C með eðlilega lifrarstarfsemi, 100% hærra hjá þeim sem eru með Child-Pugh B og 11-falt hærra hjá þeim sem eru með Child-Pugh C. AUC fyrir pibrentasvir var svipað hjá þeim sem eru með Child-Pugh A, 26% hærra hjá þeim sem eru með Child-Pugh B og 114% hærra hjá þeim sem eru með Child-Pugh C. Búast má við meiri aukningu þegar tekið er tillit til óbundinnar þéttni.

Greining á lyfjahvörfum þýðis sýndi að eftir gjöf Maviret hjá sjúklingum með lifrabólgu C með skorpulifur en starfhæfa lifur var útsetning fyrir glecapreviri u.þ.b. 2-föld og útsetning fyrir pibrentasviri var svipuð og hjá sjúklingum með lifrabólgu C án skorpulifrar. Orsakir fyrir mismun milli útsetningar glecaprevirs í sjúklingum með langvinna lifrabólgu C með eða án skorpulifrar er ekki þekkt.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Glecaprevir og pibrentasvir höfðu ekki eiturverkun á erfðaefni í röð *in vitro* eða *in vivo* greininga þ.m.t. stökkbreytandi áhrif í bakteríum, litningafrávik í eitelfrumum úr útæðablóði manna og *in vivo* smákjarnaprófi hjá nagdýrum. Rannsóknir á krabbameinvaldandi áhrifum glecaprevirs og pibrentasvirs hafa ekki verið gerðar.

Engin áhrif á þörun eða frjósemi hvorki hjá kven- né karldýrum sáust eða áhrif á þroska snemma á fósturvísisskeiði hjá nagdýrum við stærsta skammt sem prófaður var. Altæk útsetning (AUC) fyrir glecapreviri og pibrentasviri var u.þ.b. 63 og 102-falt hærri í sömu röð en útsetning hjá mönnum við ráðlagðan skammt.

Í rannsóknum á æxlun hjá dýrum komu engar aukaverkanir á þroska fram þegar hvort virka efni Maviret fyrir sig var gefið meðan á líffæramyndun stóð við útsetningu sem var allt að 53-föld (rottur; glecaprevir) eða 51- og 1,5-föld (mýs og kanínur í sömu röð; pibrentasvir) útsetning hjá mönnum við ráðlagðan skammt af Maviret. Eiturverkun hjá móðurdýri (lystarleysi, minni líkamsþyngd og minni þyngdaraukning) með einhverjum eiturverkunum á fósturvísu (aukning á missi eftir hreiðrun og fósturvisnun og lækkun á meðalþyngd fósturs), útilokaði getu til að meta glecaprevir í kaninum við klíniska útsetningu. Með hvorugu efninu sáust áhrif í rannsóknum á þroska nagdýra fyrir og eftir fæðingu þegar altæk útsetning fyrir glecapreviri og pibrentasviri hjá móður (AUC) var u.þ.b. 47 og 74-föld, í sömu röð, útsetning hjá mönnum við ráðlagðan skammt. Óbreytt glecaprevir var aðalefnið sem sást í mjólk hjá mjólkandi rottum án áhrifa á unga á spena. Pibrentasvir var eina efnið sem sást í mjólk hjá mjólkandi rottum án áhrifa á unga á spena.

6. Lyfjagerðarfræðilegar upplýsingar

6.1 Hjálparefni

Kyrniskjarni

Kopóvídón

Tocofersolan

Própýlenglýkól einkaprýlat

Vatnlaust kísilkvoðtvíoxíð

Croscarmellosanatríum (eingöngu í glecaprevir kyrni)

Natríumsterýlfúmarat

Kyrnishúð

Hypromellosi (E464)

Laktósaeinhýdrat

Titantvíoxíð

Makrógól

Rautt járnnoxíð (E172)

Gult járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð fláts og innihald

Maviret húðað kyrni er fánlegt í pólýetýlen tereþalat (PET) /ál/pólýetýlen filmu skammtapokum í öskjum. Hver aksja inniheldur 28 skammtapoka.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1213/003

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 26. júlí 2017
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 22 mars 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt fyrir filmuhúðaðar töflur

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

eða

AbbVie Logistics B.V
Zuiderzeelaan 53
8017 JV Zwolle
Holland

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt fyrir húðað kynni í skammtapökum

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.

- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Maviret 100 mg/40 mg filmhúðaðar töflur
glecaprevir/pibrentasvir

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 100 mg glecaprevir og 40 mg pibrentasvir.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa. Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

filmhúðaðar töflur

84 (4 x 21) filmhúðaðar töflur

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/17/1213/001

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

maviret 100 mg/40 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

INNRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Maviret 100 mg/40 mg filmhúðaðar töflur
glecaprevir/pibrentasvir

2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 100 mg glecaprevir og 40 mg pibrentasvir.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa. Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

filmhúðaðar töflur

21 filmhúðuð tafla

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku

Takið allar 3 töflurnar í 1 þynnu einu sinni á dag með mat

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1213/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

maviret 100 mg/40 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM
ÞYNNA**

1. HEITI LYFS

Maviret 100 mg/40 mg töflur
glecaprevir/pibrentasvir

2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA

AbbVie (sem lógó)

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER<, AÐKENNI GJAFAR OG LYFS>

Lot

5. ANNAÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

1. HEITI LYFS

Maviret 50 mg/20 mg húðað kyni í skammtapoka
glecaprevir/pibrentasvir

2. VIRKT EFNI

Hver skammtapoki inniheldur 50 mg glecaprevir og 20 mg pibrentasvir.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur laktósa og própýlenglýkól. Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

húðað kyni

28 skammtapokar

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

Til inntöku

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1213/003

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

maviret 50 mg/20 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

SKAMMTAPOKI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Maviret 50 mg/20 mg húðað kyrni í skammtapoka
glecaprevir/pibrentasvir
til inntöku

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

6. ANNAD

AbbVie (sem vörumerki)

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Maviret 100 mg/40 mg filmhúðaðar töflur glecaprevir/pibrentasvir

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Maviret og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Maviret
3. Hvernig nota á Maviret
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Maviret
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Maviret og við hverju það er notað

Maviret er veirulyf notað hjá fullorðnum og börnum 3 ára og eldri til meðferðar á langvinnri lifrabólgu C. Það er smitsjúkdómur sem hefur áhrif á lifur og er af völdum lifrabólguveiru C. Maviret inniheldur virku efnin glecaprevir og pibrentasvir.

Maviret verkar á þann hátt að það kemur í veg fyrir að lifrabólgu C veiran margfaldist og sýki nýjar frumur. Þetta verður til þess að líkaminn losnar við sýkinguna.

2. Áður en byrjað er að nota Maviret

Ekki má nota Maviret

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir glecaprevir og pibrentasvir eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm annan en lifrabólgu C
- ef þú tekur eftirfarandi lyf:
 - atazanavir (við HIV sýkingu)
 - atorvastatin eða simvastatin (til að lækka kólesteról í blóði)
 - carbamazepin, fenobarbital, fenytoin, primidon (venjulega notað við flogaveiki)
 - dabigatran etexilat (til að koma í veg fyrir blóðtappa)
 - lyf sem innihalda ethinylestradiol (svo sem getnaðarvarnarlyf, þar með talið hringir í leggöng, forðaplástrar og töflur)
 - rifampicin (við sýkingum)
 - jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) (náttúruulyf notað við vægu þunglyndi).

Þú skalt ekki taka Maviret ef eitthvað af ofangreindu á við. Ef þú ert ekki viss skaltu ræða við lækninn eða lyfjafræðing áður en þú tekur Maviret.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitaðu ráða hjá lækninum ef eitthvað eftirtalið á við þar sem hann gæti þurft að rannsaka þig nánar:

- lifrarástandi þínu en lifrabólgu C

- núverandi eða fyrrverandi sýking lifrabólgu B veirunnar.
- Sykursýki. Verið getur að það þurfi að fylgjast betur með glúkóslagildum í blóði hjá þér, og/eða breyta sykursýkismeðferðinni eftir að þú byrjar að nota Maviret. Hjá sumum sykursýkissjúklingum hafa sykurgildi í blóði lækkað (blóðsykurslækkun) eftir að meðferð með lyfjum eins og Maviret er hafin.

Blóðpróf

Læknirinn lætur athuga blóðið meðan á meðferð með Maviret stendur og eftir að henni lýkur. Það er til þess að hann geti ákveðið hvort:

- þú eigir að taka Maviret og hve lengi
- meðferðin hafi skilað árangri og að þú sért laus við lifrabólgu C.

Börn

Þetta lyf er ekki ætlað börnum yngri en 3 ára eða sem vega minna en 12 kg. Notkun Maviret hjá börnum yngri en 3 ára eða sem vega minna en 12 kg hefur ekki enn verið rannsökuð.

Notkun annarra lyfja samhliða Maviret

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Láttu lækninn eða lyfjafræðing vita áður en þú tekur Maviret ef þú notar einhver lyfjanna í töflunni hér á eftir. Læknirinn gæti þurft að breyta skammti þessara lyfja.

| Lyf sem þú verður að segja læknum frá áður en þú tekur Maviret | |
|--|-----------------------------------|
| Lyf | Notkun |
| ciclosporin, tacrolimus | bælir ónæmiskerfið |
| darunavir, efavirenz, lopinavir, ritonavir | við HIV sýkingu |
| digoxin | við hjartasjúkdómum |
| fluvastatin, lovastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin | lækkar gildi kólesteróls í blóði |
| warfarin og önnur svipuð lyf* | til að koma í veg fyrir blóðtappa |

*Læknirinn getur þurft að auka tíðni blóðþróa til þess að athuga storknunareiginleika blóðsins.

Ef eitthvað af ofangreindu á við (eða ef þú ert ekki viss) skaltu ræða við lækninn eða lyfjafræðing áður en þú tekur Maviret.

Meðganga

Áhrif Maviret á meðgöngu eru ekki þekkt. Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum áður en lyfið er notað þar sem að notkun Maviret á meðgöngu er ekki ráðlögð. Ekki má nota getnaðarvörn sem inniheldur ethinylestradiol samhliða Maviret.

Brjóstgjöf

Leitaðu ráða hjá læknum áður en Maviret er notað ef þú ert með barn á brjósti. Ekki er þekkt hvort lyfin tvö í Maviret berist í brjóstamjólki.

Akstur og notkun véla

Maviret ætti ekki að hafa áhrif á hæfni til aksturs eða notkun tækja og véla.

Maviret inniheldur mjólkursykur

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

Maviret inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig nota á Maviret

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi. Læknirinn mun segja þér hversu lengi þú þarft að taka Maviret. Maviret töflur eru ætlaðar handa fullorðnum, börnum 12 ára og eldri eða börnum sem vega 45 kg eða meira. Maviret húðað kyрни er ætlað handa börnum á aldrinum 3 ára til yngri en 12 ára sem vega á bilinu 12 kg til minna en 45 kg.

Hve mikið á að taka

Ráðlagður skammtur fyrir fullorðna, börn 12 ára og eldri eða börn sem vega a.m.k. 45 kg eru þrjár töflur af Maviret 100mg/40mg teknar saman einu sinni á dag. Þrjár töflur í einni þynnu eru dagskammturinn.

Hvernig á að taka lyfið

- Takið töflurnar með mat.
- Gleypið töflurnar heilar.
- Töflurnar má ekki tyggja, mylja eða brjóta þar sem það getur haft áhrif á magn Maviret í blóðinu.

Ef þú kastar upp eftir að þú tekur Maviret getur það haft áhrif á magn Maviret í blóðinu. Það getur leitt til þess að Maviret virki ekki eins vel.

- Ef þú kastar upp **innan við 3 klst.** eftir að þú tekur Maviret, skaltu taka annan skammt.
- Ef þú kastar upp **meira en 3 klst.** eftir að þú hefur tekið Maviret þarftu ekki að taka annan skammt þar til næsti skammtur er áætlaður.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú tekur stærri skammt en ráðlagðan fyrir slysi skaltu strax hafa samband við læknum eða fara á næsta sjúkrahús. Hafðu þakkinguna meðferðis svo auðveldara sé að sýna hvað þú hefur tekið.

Ef gleymist að taka Maviret

Mikilvægt er að missa ekki úr skammt af lyfinu

Ef skammtur gleymist skaltu finna út hvenær þú áttir síðast að taka Maviret:

- Ef þú tekur eftir því **innan 18 klst.** frá því að þú tekur venjulega Maviret skaltu taka skammtinn eins fljótt og hægt er. Síðan er næsti skammtur tekinn á venjulegum tíma.
- Ef þú tekur eftir því að **18 klst. eða meira** eru liðnar frá því að þú áttir að taka Maviret skaltu bíða og taka næsta skammt á venjulegum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp fyrir töflu sem gleymist.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita ef eftirfarandi aukaverkanir koma fram:

Mjög algengar: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- mikil þreytutilfinning
- höfuðverkur

Algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- ógleði
- niðurgangur
- máttleysi eða þróttleysi
- aukning á lifrarstarfsemi (bilirúbín) á rannsóknarstofuþrófi

Sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- þjúgur í andliti, á vörum, á tungu, í hálsi, á kvið, á handleggjum eða fótleggjum

Tíðni ekki þekkt: ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum

- kláði

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Maviret

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnu á eftir EXP. Fyrningardagsetningin vísar til síðasta dags þess mánaðar.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Maviret inniheldur

- Virku efnin eru glecaprevir og pibrentasvir. Hver tafla inniheldur 100 mg glecaprevir og 40 mg pibrentasvir.
- Önnur innihaldsefni eru:
 - Töflukjarni: copovidon (Tegund K 28), E-vítamín polyethylenglycol succinat, vatnsfrí kísilkvoða, propylenglycol monocaprylat (tegund II), croscarmellosa natríum, natríum stearyl fumarat.
 - Filmuhúð töflunnar: hypromellosa (E464), laktósaeinhýdrat, titantvíoxíð, macrogol 3350, rautt járnnoxíð (E172).

Maviret inniheldur mjólkursykur og natríum. Sjá kafla 2.

Lýsing á útliti Maviret og pakkningastærðir

Maviret töflur eru bleikar, ílangar, tvíkúptar, filmuhúðaðar töflur (töflur) 18,8 mm x 10,0 mm með „NXT“ greypt í aðra hliðina.

Maviret töflur eru í álþynnum, hver þynna inniheldur 3 töflur. Maviret er fáanlegt í pakkningu með 84 töflum í 4 öskjum, hver með 21 filmuhúðaðri töflu.

Markaðsleyfishafi

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

Framleiðandi

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Pýskaland

eða

AbbVie Logistics B.V.
Zuiderzeelaan 53
8017 JV Zwolle
Holland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

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

Portugal

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

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

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 (Norther Ireland)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar <http://www.serlyfjaskra.is>.

Vinsamlega hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á staðnum til að hlusta á eða óska eftir fylgiseðlinum á blindralettri, með stórum bókstöfum eða hljóðupptöku.

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Maviret 50 mg/20 mg húðað kyrni í skammtapoka glecaprevir/pibrentasvir

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en barnið byrjar að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar fyrir barnið.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknis barnsins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur eingöngu verið ávísað fyrir barnið. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni og barnsins sé að ræða.
- Látið lækni barnsins eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Maviret og við hverju það er notað
2. Áður en barnið byrjar að taka Maviret
3. Hvernig taka á Maviret
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Maviret
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar
7. Notkunarleiðbeiningar

1. Upplýsingar um Maviret og við hverju það er notað

Maviret er veirulyf notað hjá börnum 3 ára og eldri til meðferðar á langvinnri lifrabólgu C. Það er smitsjúkdómur sem hefur áhrif á lifur og er af völdum lifrabólguveiru C. Það inniheldur virku efnin glecaprevir og pibrentasvir.

Maviret verkar á þann hátt að það kemur í veg fyrir að lifrabólgu C veiran margfaldist og sýki nýjar frumur. Þetta verður til þess að líkaminn losnar við sýkinguna.

2. Áður en barnið byrjar að taka Maviret

Ekki má nota Maviret

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir glecaprevir og pibrentasvir eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm annan en lifrabólgu C.
- barnið tekur eftirfarandi lyf:
 - atazanavir (við HIV sýkingu)
 - atorvastatin eða simvastatin (til að lækka kólesteról í blóði)
 - carbamazepin, fenobarbital, fenytoin, primidon (venjulega notað við flogaveiki)
 - dabigatran etexilat (til að koma í veg fyrir blóðtappa)
 - lyf sem innihalda ethinylestradiol (svo sem getnaðarvarnarlyf, þar með talið hringir í leggöng, forðaplástrar og töflur)
 - rifampicin (við sýkingum)
 - jóhannesarjurt (*Hypericum perforatum*) (náttúruleyf notað við vægu þunglyndi).

Ekki má gefa barninu Maviret ef eitthvað af ofangreindu á við. Ef þú ert ekki viss skaltu ræða við lækni barnsins eða lyfjafræðing áður en Maviret er gefið.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitaðu ráða hjá lækni barnsins ef eitthvað eftirtalið á við þar sem hann gæti þurft að rannsaka barnið nánar:

- lifrarándamál önnur en lifrarábólga C
- núverandi eða fyrrverandi sýking lifrarábólgu B veirunnar
- sykursýki. Verið getur að það þurfi að fylgjast betur með glúkósagildum í blóði hjá barninu, og/eða breyta sykursýkismeðferðinni eftir að barnið byrjar að nota Maviret. Hjá sumum sykursýkissjúklingum hafa sykurgili í blóði lækkað (blóðsykurslækkun) eftir að meðferð með lyfjum eins og Maviret er hafin.

Blóðpróf

Læknir barnsins lætur athuga blóðið meðan á meðferð með Maviret stendur og eftir að henni lýkur. Það er til þess að hann geti ákveðið hvort:

- barnið eigi að taka Maviret og hve lengi
- meðferðin hafi skilað árangri og að barnið sé laust við lifrarábólgu C.

Börn yngri en 3 ára

Þetta lyf er ekki ætlað börnum yngri en 3 ára eða sem vega minna en 12 kg. Notkun Maviret hjá börnum yngri en 3 ára eða sem vega minna en 12 kg hefur ekki enn verið rannsökuð.

Notkun annarra lyfja samhliða Maviret

Látið lækni barnsins eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Láttu lækni barnsins eða lyfjafræðing vita áður en Maviret er gefið ef barnið notar einhver lyfjanna í töflunni hér á eftir. Læknirinn gæti þurft að breyta skammti þessara lyfja.

| Lyf sem þú verður að segja lækni barnsins frá áður en Maviret er gefið | |
|--|-----------------------------------|
| Lyf | Notkun |
| ciclosporin, tacrolimus | bælir ónæmiskerfið |
| darunavir, efavirenz, lopinavir, ritonavir | við HIV sýkingu |
| digoxin | við hjartasjúkdómum |
| fluvastatin, lovastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin | til að lækka kólesteról í blóði |
| warfarin og önnur svipuð lyf* | til að koma í veg fyrir blóðtappa |

*Læknir barnsins getur þurft að auka tíðni blóðprófa til þess að athuga storknunareiginleika blóðsins.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um barnið (eða ef þú ert ekki viss) skaltu ræða við lækni barnsins eða lyfjafræðing áður en Maviret er gefið.

Maviret inniheldur mjólkursykur

Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni barnsins áður en lyfið er gefið.

Maviret inniheldur própýlenglýkól

Lyfið inniheldur 4 mg af própýlenglýkól í hverjum skammtapoka.

Maviret inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum á hvern skammtapoka, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig taka á Maviret

Notaðu lyfið alltaf eins og læknir barnsins eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá lækni barnsins eða lyfjafræðingi. Maviret húðað kyрни er ætlað handa börnum á aldrinum 3 ára til yngri en 12 ára sem vega á bilinu 12 kg til minna en 45 kg. Maviret töflur eru ætlaðar handa fullorðnum, börnum 12 ára og eldri eða börnum sem vega 45 kg eða meira.

Læknirinn mun segja þér hversu lengi barnið þarf að taka Maviret.

Hve mikið á að taka

Ráðlagður skammtur handa börnum á aldrinum 3 ára til yngri en 12 ára er byggður á líkamsþyngd þeirra eins og fram kemur í töflunni hér fyrir neðan.

| Þyngd barns (kg) | Fjöldi skammtapoka einu sinni á dag |
|---------------------------|-------------------------------------|
| Frá 12 til minna en 20 kg | 3 skammtapokar |
| Frá 20 til minna en 30 kg | 4 skammtapokar |
| Frá 30 til minna en 45 kg | 5 skammtapokar |

Fyrir börn sem vega 45 kg eða meira skal hafa samband við lækni barnsins um gjöf Maviret tafna.

Hvernig taka á Maviret

- Gefa skal Maviret einu sinni á dag rétt fyrir snarl eða máltíð.
- Blanda skal öllu kyrninu í skammtapokanum saman við lítið magn af ráðlögðum mat og gleypa það. Kyrnið skal ekki mylja eða tyggja (sjá lista yfir ráðlagðan mat í Leiðbeiningar um notkun).
- Ekki má gefa Maviret kyrni með næringarslöngu.

Ef barnið kastar upp eftir að það tekur Maviret getur það haft áhrif á magn Maviret í blóðinu. Það getur leitt til þess að Maviret virki ekki eins vel.

- Ef barnið kastar upp **innan við 3 klst.** eftir að það tekur Maviret, skaltu gefa annan skammt.
- Ef barnið kastar upp **meira en 3 klst.** eftir að það hefur tekið Maviret þarftu ekki að gefa annan skammt þar til næsti skammtur er áætlaður.

Ef tekinn er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef barnið tekur stærri skammt en ráðlagðan fyrir slysi skaltu strax hafa samband við lækni barnsins eða fara á næsta sjúkrahús. Hafðu pakkninguna meðferðis svo auðveldara sé að sýna hvað barnið hefur tekið.

Ef gleymist að gefa Maviret

Mikilvægt er að missa ekki úr skammt af lyfinu

Ef skammtur barnsins gleymist skaltu finna út hvenær barnið átti síðast að taka Maviret:

- Ef þú tekur eftir því **innan 18 klst.** frá því að barnið tekur venjulega Maviret skaltu gefa skammtinn eins fljótt og hægt er. Síðan er næsti skammtur gefinn á venjulegum tíma.
- Ef þú tekur eftir því að **18 klst. eða meira** eru liðnar frá því að barnið átti að taka Maviret skaltu bíða og gefa næsta skammt á venjulegum tíma. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp fyrir skammt sem gleymist.

Leitið til læknis barnsins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Látið lækni barnsins eða lyfjafræðing vita ef vart verður við einhverjar af eftirfarandi aukaverkunum.

Mjög algengar: Geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- mikil þreytutilfinning
- höfuðverkur

Algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- ógleði

- niðurgangur
- máttleysi eða þróttleysi
- aukning á lifrarstarfsemi (bilirúbín) á rannsóknarstofuprófi

Sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- bjúgur í andliti, á vörum, á tungu, í hálsi, á kvið, á handleggjum eða fótleggjum

Tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum)

- kláði

Tilkynning aukaverkana

Látið lækni barnsins eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt** fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Maviret

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnu á eftir EXP. Fyrningadagsetningin vísar til síðasta dags þess mánaðar.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Maviret inniheldur

- Virku efnin eru glecaprevir og pibrentasvir. Hver skammtapoki inniheldur 50 mg glecaprevir og 20 mg pibrentasvir.
- Önnur innihaldsefni eru:
- Kopóvidón, tocofersolan, própýlenglýkól einkaprylát, vatnlaust kísilkvoðtvíoxíð, croscarmellosanatríum (eingöngu í glecaprevir kyrni), natríumsterýlfúmarat, hypromelloosi (E464), laktósaeinhýdrat, titantvíoxíð, makrógól, rautt járnnoxíð (E172), gult járnnoxíð (E172).

Maviret inniheldur mjólkursykur, própýlenglýkól og natríum. Sjá kafla 2.

Lýsing á útliti Maviret og pakkningastærðir

Maviret húðað kyrni er fáanlegt í pólýester/ál/pólýetýlen filmu skammtapokum í öskjum. Hver askja inniheldur 28 skammtapoka. Hver skammtapoki inniheldur bleikt og gult kyrni.

Markaðsleyfishafi

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Þýskaland

Framleiðandi

AbbVie S.r.l.

S.R. 148 Pontina km 52 SNC
04011 Campoverde di Aprilia (LT)
Ítalía

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið.

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

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

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Til þess að hlusta á eða fá eintak af þessum fylgiseðli í <blindralettri>, <stóru lettri> eða <hljóðútgáfu>, vinsamlegast hafðu samband við fulltrúa markaðsleyfishafa í þínu landi.

7. Notkunarleiðbeiningar

Lesið allan kafla 7 áður en Maviret kynri í skammtapokum er notað

1. skref. Taktu fjölda skammtapoka sem lækni barnsins hefur ráðlagt

| Þyngd barns (kg) | Fjöldi skammtapoka einu sinni á dag | Magn matar (u.þ.b.) |
|---------------------------|-------------------------------------|--|
| Frá 12 til minna en 20 kg | 3 skammtapokar | Um 1-2 teskeiðar (5-10 ml) af ráðlögðum mat sem talinn er upp í 2. skrefi. |
| Frá 20 til minna en 30 kg | 4 skammtapokar | |
| Frá 30 til minna en 45 kg | 5 skammtapokar | |

Fyrir börn sem vega 45 kg eða meira skal hafa samband við lækni barnsins um gjöf Maviret taflna. Ekki gefa meira en 5 skammtapoka.

2. skref. Veldu hentugan mat til að blanda saman við Maviret kynri

Hentugur matur á að loða við skeiðina. Hann verður að vera mjúkur, innihalda lítið vatn og hægt að kyngja án þess að tyggja.

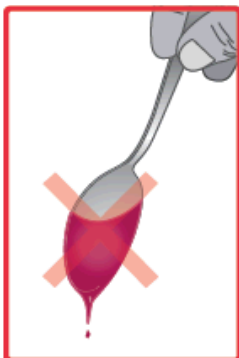


Dæmi um ráðlagðan mat:

- ✓ Skyr
- ✓ Grísk jógúrt
- ✓ Mjúkur rjómaostur/smurostur
- ✓ Hnetusmjör
- ✓ Súkkulaði- og hnetusmyrja
- ✓ Þykk sulta
- ✓ Annar matur sem loðir við skeiðina

Athugið: auk matarins sem notaður er til að blanda saman við kynrið á að taka Maviret á sama tíma eða strax á eftir máltíð eða snarli. Maturinn sem blandað er saman við kynrið kemur ekki í staðinn fyrir máltíð eða snarl sem á að taka með Maviret.

Ekki nota mat sem lekur af skeiðinni vegna þess að lyfið getur leyst hratt upp, verið beiskt á bragðið og það getur dregið úr verkun þess. **Ekki** nota mat sem barnið hefur ofnæmi fyrir.



Dæmi um mat sem á **ekki** að nota:

- ✗ Fljótandi eða vatnsmikill matur
- ✗ Eplamauk
- ✗ Matur eða vökvi sem er hitaður eða frosinn
- ✗ Brauð eða annar matur sem þarf að tyggja
- ✗ Jógúrt önnur en grísk jógúrt
- ✗ Barnamatur
- ✗ Matur sem lekur af skeiðinni

Hafðu samband við lækni barnsins eða lyfjafræðing til að fá upplýsingar um hentugan mat.

3. skref. Taktu til það sem þú þarft



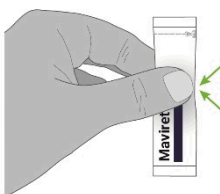
Settu eftirfarandi á hreinan flöt:

- Askja með skammtapokum í
- Mjúkur matur
- Skál til að blanda í
- Teskeið
- Skæri



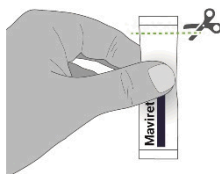
4. skref. Mældu matinn

- Settu lítið magn (1-2 teskeiðar eða 5-10 ml) af mjúkum mat í skál.
- Kyrnið í skammtapokunum er mjög smátt þannig að það hjálpar að setja matinn fyrst í skálina til að eiga við kyrnið.



5. skref. Undirbúðu skammtapoka

- Finndu punktalínuna á skammtapokanum til að finna efsta hlutann.
- Haltu skammtapokanum uppréttum og sláðu létt á efsta hluta skammtapokans. Sláðu áfram þar til allt kyrnið er komið í botninn.
- Þreifaðu efst á skammtapokanum til að vera viss um að allt kyrnið sé á botninum.



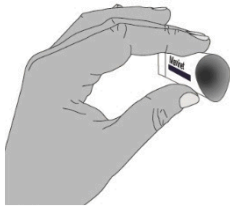
6. skref. Klipptu á efsta hluta skammtapokans

- Klemmdu saman miðju skammtapokans, fyrir ofan kyrnið sem er inni í honum.
 - Notaðu skærin til að klippa efsta hluta skammtapokans alveg af.
- Passaðu þig: Kyrnið er mjög smátt og getur auðveldlega hellst úr.



7. skref. Helltu úr skammtapokanum

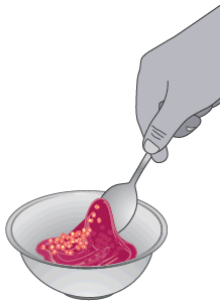
- Gættu þess að skammtapokinn sé alveg opinn.
- Helltu öllu kyrninu (bleikt og gult) varlega úr skammtapokanum í matarskálina.
- Sláðu létt á skammtapokann til að ná öllu kyrninu úr.
- Endurtaktu þetta fyrir hvern skammtapoka í dagskammti barnsins.



8. skref. Athugaðu skammtapokann

Skoðaðu inn í hvern skammtapoka til að vera viss um að ekkert kyrni sé eftir.

Ekki skilja neitt kyrni eftir vegna þess að lyfið verkar ekki eins vel ef allur skammturinn er ekki tekinn.



9. skref. Blandaðu

- Notaðu teskeiðina til að hræra kyrninu varlega saman við matinn.
- **Ekki** mylja kyrnið. Ef kyrnið eru mulið verður það beiskt á bragðið.
- **Ekki** geyma blönduna, gefðu barninu hana strax.

Ef hún er ekki gefin innan 5 mínútna getur blandan orðið beisk á bragðið.

Ef hún er ekki gefin innan 15 mínútna getur verkun lyfsins verið minni. Hentu henni og byrjaðu aftur.



10. skref. Gefðu lyfið

- Settu lítið magn af blöndunni í teskeiðina.
- Vertu viss um að barnið kyngi blöndunni án þess að tyggja.
- Endurtaktu þetta þar til barnið hefur tekið alla blönduna.
- Ef eitthvað kyrni er eftir skaltu bæta við meiri mat og blanda. Kláraðu svo skammtinn.
- Vertu viss um að barnið taki allan skammtinn af lyfinu.

⚠ Ef gleymist að gefa barninu skammt, sjá nánari upplýsingar í kafla 3 „Hvernig taka á Maviret“.



11. skref. Staðfestu skammtinn fyrir morgundaginn

Athugaðu að það séu til nægilega margir skammtapokar fyrir næsta Maviret skammt barnsins.

Til að fá fleiri skammtapoka eða endurnýja lyfjaávísunina skaltu hafa samband við lækni barnsins eða lyfjafræðing.