

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Maviret 100 mg/40 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg glekapreviiri ja 40 mg pibrentasviiri.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 7,48 mg laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett (tablett).

Roosad piklikud kaksikkumerad õhukese polümeerikattega tabletid mõõtudega 18,8 mm x 10,0 mm, mille ühel küljel on pimetrükk „NXT“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Maviret on näidustatud ägeda ja kroonilise C-viirushepatiidi (HCV) infektsiooni raviks täiskasvanutel ja lastel alates 3 aasta vanusest (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Maviret'iga peab alustama ja jälgima arst, kellel on kogemus HCV-infektsiooniga patsientide ravis.

Annustamine

Täiskasvanud, noorukid alates 12 aasta vanusest või lapsed kes kaaluvad vähemalt 45 kg
Maviret'i soovitatav annus on 300 mg/120 mg (kolm 100 mg/40 mg tabletti) suukaudselt üks kord ööpäevas samal ajal koos toiduga (vt lõik 5.2).

Maviret'iga ravi soovitatav kestus kompenseeritud maksahaigusega (maksatsirroosiga või ilma), HCV genotüüpide 1, 2, 3, 4, 5 või 6 infektsiooniga patsientidel on esitatud tabelis 1 ja tabelis 2.

Tabel 1. Maviret'iga ravi soovitatav kestus patsientidel, kes varem ei ole saanud HCV vastast ravi^a

Genotüüp	Soovitatav ravi kestus	
	Ilma maksatsirroosita	Maksatsirroosiga
GT 1, 2, 3, 4, 5, 6	8 nädalat	8 nädalat

a. Patsiendid, kes ei ole saanud ravi praeguse infektsiooni vastu

Tabel 2. Maviret'iga ravi soovitatav kestus patsientidel, kellel on ebaõnnestunud eelnev ravi peg-IFN + ribaviriini +/- sofosbuviriiga või sofosbuviri + ribaviriiniga^a

Genotüüp	Soovitatav ravi kestus	
	Ilma maksatsirroosita	Maksatsirroosiga
GT 1, 2, 4...6	8 nädalat	12 nädalat
GT 3	16 nädalat	16 nädalat

a. Patsiendid, kellel praeguse infektsiooni ravi on ebaõnnestunud
Patsientide kohta, kellel on ebaõnnestunud eelnev ravi NS3/4A ja/või NS5A inhibiitoriga, vt lõik 4.4.

Vahelejäänud annus

Juhul kui Maviret'i annus on jäänud võtmata, saab määratud annuse võtta veel 18 tunni jooksul pärast ettenähtud aega. Juhul kui Maviret'i võtmise tavapärasest ajast on möödunud rohkem kui 18 tundi, ei tohi vahelejäänud annust võtta ning patsient peab võtma järgmise annuse tavapärase annustamisskeemi järgi. Patsiente tuleb teavitada, et nad ei võtaks kahekordset annust.

Kui patsient oksendab 3 tunni jooksul pärast ravimi võtmist, tuleb võtta täiendav Maviret'i annus. Kui patsient oksendab rohkem kui 3 tundi pärast ravimi võtmist, siis ei ole täiendavat Maviret'i annust vaja võtta.

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole vaja Maviret'i annust kohandada (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Neerukahjustus

Mis tahes astme neerukahjustusega patsientidel, kaasa arvatud dialüüsipatsientidel ei ole vaja Maviret'i annust kohandada (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega (Child-Pugh A) patsientidel ei ole vaja Maviret'i annust kohandada. Maviret'i ei ole soovitatav kasutada mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh B) patsientidel ja see on vastunäidustatud raske maksakahjustusega (Child-Pugh C) patsientidele (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Maksa- või neerutrapiantadiga patsiendid

Maksa- või neerutrapiantadiga maksatsirroosiga või ilma maksatsirroosita patsientidel on hinnatud ja soovitatav ravi kestus 12 nädalat (vt lõik 5.1). 16-nädalase kestusega ravi tuleb kaaluda 3. genotüübi infektsiooniga patsientidel, kes on varem saanud ravi peg-IFN + ribaviriini +/- sofosbuviriiga või sofosbuviri + ribaviriiniga.

HIV-1 samaaegse infektsiooniga patsiendid

Järgige tabelites 1 ja 2 antud annustamissoovitusi. HI-viiruse vastaste ainete annustamissoovitused vt lõik 4.5.

Lapsed

Maviret'i ohutus ja efektiivsus alla 3-aastastel või alla 12 kg kaaluvatel lastel ei ole tõestatud ja andmed puuduvad.

Maviret'i kaetud graanulid on ette nähtud lastele vanuses 3 kuni < 12 aastat, kehakaaluga 12 kg kuni < 45 kg. Kehakaalu alusel annustamisjuhiste saamiseks tutvuge Maviret'i kaetud graanulitega kotikese ravimi omaduste kokkuvõttega. Kuna ravimvormidel on erinevad farmakokineetilised profiilid, ei ole tabletid ja kaetud graanulid omavahel asendatavad. Seetõttu on vajalik kogu ravikuur viia läbi sama ravimvormiga (vt lõik 5.2).

Manustamisviis

Suukaudne.

Patsiente tuleb juhendada, et tabletid tuleb neelata tervelt ja võtta koos toiduga ning tablette ei tohi närida, purustada ega murda, sest see võib muuta toimeainete biosaadavust (vt lõik 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Raske maksakahjustusega (Child-Pugh C) patsiendid (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.2).

Samaaegne kasutamine koos atasanaviiri sisaldavate ravimitega, atorvastatiini, simvastatiini, dabigatraaneteksilaadi, etünüülöstradiooli sisaldavate preparaatidega, tugevate P-gp ja CYP3A indutseerijatega (nt rifampitsiin, karbamasepiin, naistepuna ürt (*Hypericum perforatum*), fenobarbitaal, fenütoiin ja primidoon) (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

B-hepatiidi viiruse reaktivatsioon

Ravi ajal otsese toimega viirusvastaste ainete või pärast ravi on teatatud B-hepatiidi viiruse (HBV) reaktivatsiooni juhtudest, millest mõned lõppesid surmaga. Kõigil patsientidel tuleb enne ravi alustamist teha HBV sõeltestimine. HBV/HCV samaaegse infektsiooniga patsientidel on HBV reaktivatsiooni risk ning seepärast tuleb neid jälgida ja ravida vastavalt kehtivatele ravijuhistele.

Maksakahjustus

Maviret'i ei ole soovitatav kasutada mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh B) patsientidel ja see on vastunäidustatud raske maksakahjustusega (Child-Pugh C) patsientidele (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 5.2).

Patsiendid, kellel on ebaõnnestunud eelnev ravi NS5A ja/või NS3/4A inhibiitorit sisaldanud raviskeemiga

1. genotüübi infektsiooniga (ja väga vähesel arvul 4. genotüübi infektsiooniga) patsiente, kellel oli varem esinenud ravi ebaõnnestumine raviskeemidega, mis võisid anda resistentsuse glekapreviiri/pibrentasviiri suhtes, uuriti uuringutes MAGELLAN-1 ja B16-439 (lõik 5.1). Ebaõnnestumise risk oli, nagu eeldatud, suurim neil, kellel oli kokkupuude mõlema klassiga. Resistentsuse algoritmi, mis võimaldaks ennustada ebaõnnestumise riski ravieelse resistentsuse tõttu, ei ole välja selgitatud. Liitunud resistentsus mõlema klassi suhtes oli põhiliseks leiuks nende patsientide puhul, kellel ebaõnnestus korduv ravi glekapreviiri/pibrentasviiriga uuringus MAGELLAN-1. Puuduvad andmed korduvravi kohta genotüüp 2, 3, 5 või 6 infektsiooniga patsientidel. Maviret'i ei ole soovitatav kasutada korduvaks raviks patsientidel, kellel on eelnevalt olnud kokkupuude NS3/4A ja/või NS5A inhibiitoritega.

Ravimite koostoimed

Maviret'i samaaegne manustamine ei ole soovitatav mitmete ravimite puhul, täpsemalt vt lõik 4.5.

Kasutamine diabeediga patsientidel

Pärast otsese toimega HCV vastase ravi alustamist võib diabeediga patsientidel tekkida parem glükoosikontroll, mis võib põhjustada sümptomaatilist hüpoglükeemiat. Otsese toimega viirusvastase ravimiga ravi alustavate diabeediga patsientide vere glükoosisisaldust tuleb hoolikalt jälgida, eriti esimesel 3 kuul, ning vajaduse korral muuta diabeediravi. Patsiendi diabeediraviga tegelevale arstile tuleb teatada ravi alustamisest otsese toimega viirusvastase ravimiga.

Laktoos

Maviret sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatuse, täieliku laktaasipuudulikkuse või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tableti, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Maviret'i võimalik mõju teiste ravimite toimele

Glekapreviir ja pibrentasviir on P-glükoproteiini (P-gp), rinnavähi resistentsusvalgu (BCRP) ja orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide (OATP) 1B1/3 inhibiitorid. Manustamine koos Maviret'iga võib suurendada nende ravimite kontsentratsioone plasmas, mis on P-gp (nt dabigatraaneteksilaat, digoksiin), BCRP (nt rosuvastatiin) või OATP1B1/3 (nt atorvastatiin, lovastatiin, pravastatiin, rosuvastatiin, simvastatiin) substraadid. Spetsiifilisi soovitusi koostoimete kohta P-gp, BCRP ja OATP1B1/3 tundlike substraatidega vt tabelist 3. Ülejäänud P-gp, BCRP või OATP1B1/3 substraatide puhul võib olla vajalik kohandada annuseid.

Glekapreviir ja pibrentasviir on tsütokroom P450 (CYP) 3A ja uridiinglükuronosüültransferaasi (UGT) 1A1 nõrgad inhibiitorid *in vivo*. CYP3A (midasolaam, felodipiin) või UGT1A1 (raltegraviir) tundlike substraatide manustamisel koos Maviret'iga kliiniliselt olulisi ekspositsiooni tõuse ei täheldatud.

Nii glekapreviir kui ka pibrentasviir inhibeerivad sapisoolade väljavoolu pumpa (*bile salt export pump*, BSEP) *in vitro*.

Olulist CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A6, UGT1A9, UGT1A4, UGT2B7, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 või MATE2K inhibeerimist ei ole oodata.

K-vitamiini antagonistidega ravi saavad patsiendid

Kuna ravi ajal Maviret'iga võib maksafunktsioon muutuda, on soovitatav hoolikas rahvusvahelise normaliseeritud suhtarvu (INR) väärtuste jälgimine.

Teiste ravimite võimalik mõju Maviret'i toimele

Kasutamine koos tugevate P-gp/CYP3A indutseerijatega

Ravimpreparaadid, mis on tugevad P-gp ja CYP3A indutseerijad (nt rifampitsiin, karbamasepiin, naistepuna ürt (*Hypericum perforatum*), fenobarbitaal, fenütoiin ja primidoon) võivad oluliselt vähendada glekapreviiri või pibrentasviiri kontsentratsioone plasmas ja viia Maviret'i ravitoime nõrgenemiseni või viroloogilise ravivastuse kadumiseni. Selliste ravimite manustamine koos Maviret'iga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Maviret'i manustamine koos ravimitega, mis on mõõdukad P-gp/CYP3A indutseerijad, võib vähendada glekapreviiri ja pibrentasviiri kontsentratsioone plasmas (nt okskarbasepiin, eslikarbesepiin, lumakaftoor, krisotiniib). Samaaegne manustamine mõõdukate indutseerijatega ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Glekapreviir ja pibrentasviir on väljavoolu transporterite P-gp ja/või BCRP substraadid. Glekapreviir on ka maksa sissevoolu transporterite OATP1B1/3 substraat. Maviret'i manustamine koos ravimitega, mis inhibeerivad P-gp ja BCRP (nt tsüklosporiin, kobitsistaat, dronedaroon, itrakonasool, ketokonasool, ritonaviir), võib aeglustada glekapreviiri ja pibrentasviiri eliminatsiooni ja seega suurendada viirusvastaste ainete sisaldust plasmas. Ravimid, mis inhibeerivad OATP1B1/3 (nt

elvitegraviir, tsüklosporiin, darunaviir, lopinaviir), suurendavad glekapreviiri süsteemseid kontsentratsioone.

Tuvastatud ja teised võimalikud ravimite koostoimed

Tabelis 3 on esitatud vähimruutude keskmise suhte (90% usaldusintervall) mõju Maviret'i kontsentratsioonidele ja mõnede tavalistele samaaegselt kasutatavatele ravimitele. Noole suund tähistab glekapreviiri, pibrentasviiri ja samaaegselt manustatava ravimi ekspositsiooni ($C_{\max}$, AUC ja $C_{\min}$) muutuse suunda: ↑ = suurenemine (rohkem kui 25%), ↓ = vähenemine (rohkem kui 20%), ↔ = muutusetu (võrdne või vähem kui 20% langus või vähem kui 25% tõus). See loetelu ei ole täielik. Kõik koostoimete uuringud on läbi viidud täiskasvanutel.

Tabel 3. Maviret'i koostoimed teiste ravimitega

Ravim-preparaadid vastavalt ravivaldkonnale/võimalikule koostoime mehhanismile	Mõju ravim-preparaadi tasemele	$C_{\max}$	AUC	$C_{\min}$	Kliinilised kommentaarid
ANGIOTENSIIN-II RETSEPTORI BLOKAATORID					
Losartaan 50 mg ühekordne annus	↑ losartaan	2,51 (2,00; 3,15)	1,56 (1,28; 1,89)	--	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
	↑ losartaani karboksüülhappe	2,18 (1,88; 2,53)	↔	--	
Valsartaan 80 mg ühekordne annus (OATP1B1/3 inhibeerimine)	↑ valsartaan	1,36 (1,17; 1,58)	1,31 (1,16; 1,49)	--	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
ANTIARÜTMikumid					
Digoksiin 0,5 mg ühekordne annus (P-gp inhibeerimine)	↑ digoksiin	1,72 (1,45; 2,04)	1,48 (1,40; 1,57)	--	Soovitav on ettevaatus ja digoksiini kontsentratsiooni jälgimine.
ANTIKOAGULANDID					
Dabigatraan-eteksilaat 150 mg ühekordne annus (P-gp inhibeerimine)	↑ dabigatraan	2,05 (1,72; 2,44)	2,38 (2,11; 2,70)	--	Samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
ANTIKNVULSANDID					
Karbamasepiin 200 mg kaks korda ööpäevas	↓ glekapreviir	0,33 (0,27; 0,41)	0,34 (0,28; 0,40)	--	Samaaegne manustamine võib viia Maviret'i

(P-gp/CYP3A indutseerimine)	↓ pibrentasviir	0,50 (0,42; 0,59)	0,49 (0,43; 0,55)	--	ravitoime nõrgenemiseni ja on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Fenütoiin, fenobarbitaal, primidoon	Ei ole uuritud. Oodatav: ↓ glekapreviir ja ↓ pibrentasviir				
MÜKOBAKTERITE VASTASED AINED					
Rifampitsiin 600 mg ühekordne annus	↑ glekapreviir	6,52 (5,06; 8,41)	8,55 (7,01; 10,4)	--	Samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
(OATP1B1/3 inhibeerimine)	↔ pibrentasviir	↔	↔	--	
Rifampitsiin 600 mg üks kord ööpäevas ^a	↓ glekapreviir	0,14 (0,11; 0,19)	0,12 (0,09; 0,15)	--	
(P-gp/BCRP/ CYP3A indutseerimine)	↓ pibrentasviir	0,17 (0,14; 0,20)	0,13 (0,11; 0,15)	--	
ETÜNÜÜLÖSTRADIOOLI SISALDAVAD PREPARAADID					
Etünüülöstradiool (EE)/norgestimaat 35 µg/250 µg üks kord ööpäevas	↑ EE	1,31 (1,24; 1,38)	1,28 (1,23; 1,32)	1,38 (1,25; 1,52)	Maviret'i samaaegne manustamine etünüülöstradiooli sisaldavate preparaatidega on vastunäidustatud riski tõttu ALAT aktiivsuse tõusuks (vt lõik 4.3). Kontratseptiivsete gestageenide levonorgestreeli, noretindrooni või norgestimaadi annuse kohandamine ei ole vajalik.
	↑ norelgestro-miin	↔	1,44 (1,34; 1,54)	1,45 (1,33; 1,58)	
	↑ norgestreel	1,54 (1,34; 1,76)	1,63 (1,50; 1,76)	1,75 (1,62; 1,89)	
EE/levonorgestree l 20 µg/100 µg üks kord ööpäevas	↑ EE	1,30 (1,18; 1,44)	1,40 (1,33; 1,48)	1,56 (1,41; 1,72)	
	↑ norgestreel	1,37 (1,23; 1,52)	1,68 (1,57; 1,80)	1,77 (1,58; 1,98)	
TAIMSED RAVIMID					
Naistepuna ürt (Hypericum perforatum) (P-gp/CYP3A indutseerimine)	Ei ole uuritud. Oodatav: ↓ glekapreviir ja ↓ pibrentasviir				Samaaegne manustamine võib viia Maviret'i ravitoime nõrgenemiseni ja on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
HIV VIIRUSVASTASED AINED					
Atasnaviir + ritonaviir 300/100 mg üks kord ööpäevas ^b	↑ glekapreviir	≥4,06 (3,15; 5,23)	≥6,53 (5,24; 8,14)	≥14,3 (9,85; 20,7)	Samaaegne manustamine atasnaviiriga on vastunäidustatud riski tõttu ALAT aktiivsuse tõusuks (vt lõik 4.3).
	↑ pibrentasviir	≥1,29 (1,15; 1,45)	≥1,64 (1,48; 1,82)	≥2,29 (1,95; 2,68)	

Darunaviir + ritonaviir 800/100 mg üks kord ööpäevas	↑ glekapreviir	3,09 (2,26; 4,20)	4,97 (3,62; 6,84)	8,24 (4,40; 15,4)	Samaaegne manustamine darunaviiriga ei ole soovitatav.
	↔ pibrentasviir	↔	↔	1,66 (1,25; 2,21)	
Efavirens/ emtritsitabiin/ tenofoviir- disoproksiilfumara at 600/200/300 mg üks kord ööpäevas	↑ tenofoviir	↔	1,29 (1,23; 1,35)	1,38 (1,31; 1,46)	Samaaegne manustamine efavirensiga võib viia Maviret'i ravitoime nõrgenemiseni ja ei ole soovitatav. Kliiniliselt olulisi koostoimeid tenofoviir- disoproksiil- fumaraadiga ei ole oodata.
	Efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraadi mõju glekapreviirile ja pibrentasviirile ei ole selle uuringu käigus otseselt arvuliselt väljendatud, kuid glekapreviiri ja pibrentasviiri ekspositsioonid olid märkimisväärselt madalamad võrreldes varasemate kontrollnäitudega.				
Elvitegraviir/ kobitsistaat/ emtritsitabiin/ tenofoviir- alafenamiid (P-gp, BCRP ja OATP inhibeerimine kobitsistaadi poolt, OATP inhibeerimine elvitegraviiri poolt)	↔ tenofoviir	↔	↔	↔	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
	↑ glekapreviir	2,50 (2,08; 3,00)	3,05 (2,55; 3,64)	4,58 (3,15; 6,65)	
	↑ pibrentasviir	↔	1,57 (1,39; 1,76)	1,89 (1,63; 2,19)	
Lopinaviir/ritonav iir 400/100 mg kaks korda ööpäevas	↑ glekapreviir	2,55 (1,84; 3,52)	4,38 (3,02; 6,36)	18,6 (10,4; 33,5)	Samaaegne manustamine ei ole soovitatav.
	↑ pibrentasviir	1,40 (1,17; 1,67)	2,46 (2,07; 2,92)	5,24 (4,18; 6,58)	
Raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas (UGT1A1 inhibeerimine)	↑ raltegraviir	1,34 (0,89; 1,98)	1,47 (1,15; 1,87)	2,64 (1,42; 4,91)	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
HCV VIIRUSVASTASED AINED					
Sofosbuviir 400 mg ühekordne annus (P-gp/BCRP inhibeerimine)	↑ sofosbuviir	1;66 (1;23; 2;22)	2;25 (1;86; 2;72)	--	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
	↑ GS-331007	↔	↔	1;85 (1;67; 2;04)	
	↔ glekapreviir	↔	↔	↔	
	↔ pibrentasviir	↔	↔	↔	
HMG-COA REDUKTAASI INHIBIITORID					

Atorvastatiin 10 mg üks kord ööpäevas (OATP1B1/3, P- gp, BCRP, CYP3A inhibeerimine)	↑ atorvastatiin	22,0 (16,4; 29,5)	8,28 (6,06; 11,3)	--	Samaaegne manustamine atorvastatiini ja simvastatiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Simvastatiin 5 mg üks kord ööpäevas	↑ simvastatiin	1,99 (1,60; 2,48)	2,32 (1,93; 2,79)	--	
(OATP1B1/3, P- gp, BCRP inhibeerimine)	↑ simvastatiin- hape	10,7 (7,88; 14,6)	4,48 (3,11; 6,46)	--	
Lovastatiin 10 mg üks kord ööpäevas	↑ lovastatiin	↔	1,70 (1,40; 2,06)	--	Samaaegne manustamine ei ole soovitatav. Kasutamise korral ei tohi lovastatiini annus ületada 20 mg ööpäevas ja patsiente tuleb jälgida.
(OATP1B1/3, P- gp, BCRP inhibeerimine)	↑ lovastatiin- hape	5,73 (4,65; 7,07)	4,10 (3,45; 4,87)	--	
Pravastatiin 10 mg üks kord ööpäevas (OATP1B1/3 inhibeerimine)	↑ pravastatiin	2,23 (1,87; 2,65)	2,30 (1,91; 2,76)	--	Soovitatav on ettevaatus. Pravastatiini annus ei tohi ületada 20 mg ööpäevas ja rosuvastatiini annus ei tohi ületada 5 mg ööpäevas.
Rosuvastatiin 5 mg üks kord ööpäevas (OATP1B1/3, BCRP inhibeerimine)	↑ rosuvastatiin	5,62 (4,80; 6,59)	2,15 (1,88; 2,46)	--	
Fluvastatiin, pitavastatiin	Ei ole uuritud. Oodatav: ↑ fluvastatiin ja ↑ pitavastatiin				Tõenäolised on koostoimed fluvastatiini ja pitavastatiiniga ja kombinatsiooni kasutamise ajal on soovitatav ettevaatus. DAA-ravi alustamisel on soovitatav kasutada statiini väikest annust.
IMMUNOSUPRESSANDID					
Tsüklosporiin 100 mg ühekordne annus	↑ glekapreviir	1,30 (0,95; 1,78)	1,37 (1,13; 1,66)	1,34 (1,12; 1,60)	Maviret'i ei ole soovitatav kasutada patsientidel, kes vajavad stabiilselt
	↑ pibrentasviir	↔	↔	1,26 (1,15; 1,37)	

Tsüklosporiin 400 mg ühekordne annus	↑ glekapreviir	4,51 (3,63; 6,05)	5,08 (4,11; 6,29)	--	tsüklosporiini annuseid > 100 mg ööpäevas. Kui kombinatsiooni kasutamine ei ole võlditav, võib juhul kui kasu kaalub üles riski, kaaluda ravimi kasutamist hoolika kliinilise jälgimise all.
	↑ pibrentasviir	↔	1,93 (1,78; 2,09)	--	
Takroliimus 1 mg ühekordne annus (CYP3A4 ja P-gp inhibeerimine)	↑ takroliimus	1,50 (1,24; 1,82)	1,45 (1,24; 1,70)	--	Maviret'i kombinatsiooni takroliimusega tuleb kasutada ettevaatusega. Oodata on takroliimuse ekspositsiooni suurenemist. Seetõttu on soovitav hoolikas takroliimuse kontsentratsioonid e terapeutiline jälgimine koos sellele vastava annuste kohandamisega.
	↔ glekapreviir	↔	↔	↔	
	↔ pibrentasviir	↔	↔	↔	
PROOTONPUMBA INHIBIITORID					
Omeprasool 20 mg üks kord ööpäevas (mao pH väärtuse tõus)	↓ glekapreviir	0,78 (0,60; 1,00)	0,71 (0,58; 0,86)	--	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
	↔ pibrentasviir	↔	↔	--	
Omeprasool 40 mg üks kord ööpäevas (1 tund enne hommikusööki)	↓ glekapreviir	0,36 (0,21; 0,59)	0,49 (0,35; 0,68)	--	
	↔ pibrentasviir	↔	↔	--	
Omeprasool 40 mg üks kord ööpäevas (õhtul ilma toiduta)	↓ glekapreviir	0,54 (0,44; 0,65)	0,51 (0,45; 0,59)	--	
	↔ pibrentasviir	↔	↔	--	
VITAMIIN K ANTAGONISTID					
Vitamiin K antagonistid	Ei ole uuritud.				Kõigi vitamiin K antagonistide kasutamisel on soovitav hoolikas INR-i

		jälgimine, sest ravi ajal Maviret'iga esinevad maksafunktsiooni muutused.
--	--	---

DAA=otsese toimega viirusvastane aine (*direct acting antiviral*)

- Rifampitsiini mõju glekapreviirile ja pibrentasviirile 24 tundi pärast viimast rifampitsiini annust.
- Teatatud on atasanaviiri ja ritonaviiri mõjust glekapreviiri ja pibrentasviiri esimesele annusele.
- HCV-infektsiooniga transplantaadiretsipientidel, kes said tsüklosporiini mediaanannuseid 100 mg ööpäevas, olid glekapreviiri ekspositsioonid 2,4 korda suuremad kui tsüklosporiini mittedaanud isikutel.

Lisaks on läbi viidud ravimikoostoime uuringud järgmiste ravimitega, milles ei esinenud kliiniliselt olulisi koostoimeid Maviret'iga: abakaviir, amlodipiin, buprenorfiin, kofeiin, dekstrometorfaan, dolutegraviir, emtritsitabiin, felodipiin, lamivudiin, lamotrigiin, metadoon, midasolaam, naloksoon, noretindroon või teised ainult gestageeni sisaldavad kontratseptiivid, rilpiviriin, tenofoviiralafenamiid ja tolbutamiid.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Glekapreviiri või pibrentasviiri kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal (vähem kui 300 raseda andmed).

Glekapreviiri või pibrentasviiri reproduktsioonitoksilisuse uuringud rottidel/hiirtel ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele. Küülikutel on täheldatud glekapreviiriga embrüo-loote kaotusega seotud toksilisust emale, mis välistas glekapreviiri hindamise selle liigi kliiniliste ekspositsioonide puhul (vt lõik 5.3). Ettevaatusena on soovitatav Maviret'i kasutamist raseduse ajal vältida.

Imetamine

Ei ole teada, kas glekapreviir või pibrentasviir erituvad inimese rinnapiima. Olemasolevad farmakokineetika andmed loomade kohta on näidanud, et glekapreviir ja pibrentasviir erituvad rinnapiima (täpsemalt vt lõik 5.3). Riski rinnaga toidetavale lapsele ei saa välistada. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/jätkamine Maviret'iga tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Puuduvad andmed glekapreviiri ja/või pibrentasviiri mõju kohta inimeste fertiilsusele. Loomkatsed ei näita glekapreviiri või pibrentasviiri kahjulikke toimeid fertiilsusele ekspositsioonide juures, mis ületavad ekspositsioone inimesel pärast soovitatavate annuste kasutamist (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Maviret ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Koondatud II ja III faasi kliinilistes uuringutes täiskasvanutel, kes said genotüübi 1, 2, 3, 4, 5 või 6 kroonilise HCV-infektsiooni korral Maviret'i, olid kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks (esinemissagedus $\geq 10\%$) peavalu ja väsimus. Vähem kui 0,1% Maviret'iga ravitud isikutest esines

tõsiseid kõrvaltoimeid (transitoorne isheemiline atakk). Maviret'iga ravitud isikute osakaal, kes katkestasid ravi kõrvaltoimete tõttu, oli 0,1%.

IIIb faasi kliinilises uuringus täiskasvanutel, kes said genotüübi 1, 2, 3 või 4 ägeda C-viirushepatiidi (HCV) infektsiooni korral Maviret'i, olid kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks (esinemissagedus $\geq 2\%$) väsimus, asteenia ja peavalu; igaühest neist teatati vähem kui 4%-l isikutest. Ühelgi Maviret'iga ravitud isikul ei esinenud tõsiseid kõrvaltoimeid ning ükski isik ei katkestanud ravi kõrvaltoime tõttu.

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Järgmised kõrvaltoimed tuvastati II ja III faasi registreerimisuurinutes kroonilise HCV-infektsiooniga, maksatsirroosiga või ilma maksatsirroosita täiskasvanutel, keda raviti Maviret'iga 8, 12 või 16 nädalat, või turustamisjärgselt (tabel 4). Kõrvaltoimed on loetletud allpool organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on määratletud järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) või teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 4. Maviret'i kasutamisel tuvastatud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Angioödeem
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu
Seedetrakti häired	Sage	Kõhulahtisus, iiveldus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Teadmata	Sügelus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Väsimus
	Sage	Asteenia
Uuringud	Sage	Üldbilirubiini tõus

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Krooniline HCV-infektsioon

Kõrvaltoimed raske neerukahjustusega isikutel, kaasa arvatud dialüüsipatsiendid

Maviret'i ohutust isikutel, kellel on krooniline neeruhaigus (kaasa arvatud dialüüsipatsiendid) ja genotüüp 1, 2, 3, 4, 5 või 6 krooniline HCV infektsioon kompenseeritud maksahaigusega (maksatsirroosiga või ilma) hinnati täiskasvanutel uuringutes EXPEDITION-4 (n=104) ja EXPEDITION-5 (n=101). Kõige sagedamad kõrvaltoimed raske neerukahjustusega isikutel uuringus EXPEDITION-4 olid sügelus (17%) ja väsimus (12%) ning uuringus EXPEDITION-5 sügelus (14,9%)

Kõrvaltoimed maksa- või neerutrantsplantaadiga isikutel

Maviret'i ohutust hinnati 100-l täiskasvanud maksa- või neerutrantsplantaadi siirdamise läbinud patsiendil, kellel oli genotüüp 1, 2, 3, 4 või 6 krooniline HCV infektsioon ilma maksatsirroosita (MAGELLAN-2). Transplantaadiretsipientide üldine ohutusprofiil oli võrreldav II ja III faasi uuringutes osalenud isikutel täheldatuga. Kõrvaltoimed, mida täheldati 5% või rohkem Maviret'i 12 nädala jooksul saanud isikutest, olid peavalu (17%), kurnatus (16%), iiveldus (8%) ja sügelus (7%).

Ohutus samaaegse HCV/HIV-1 infektsiooniga isikutel

Üldine ohutusprofiil samaaegse HCV/HIV-1 infektsiooniga täiskasvanutel (ENDURANCE-1 ja EXPEDITION-2) oli võrreldav HCV monoinfektsiooniga täiskasvanutel täheldatuga.

Lapsed

Maviret'i ohutus HCV GT1-6 infektsiooniga noorukitel põhineb andmetel, mis saadi II/III faasi avatud uuringust 47 isikul vanuses 12 kuni < 18 aastat, kes said ravi Maviret'iga 8 kuni 16 nädala jooksul (DORA 1. osa). Täheldatud kõrvaltoimed olid võrreldavad nendega, mis on esinenud Maviret'i kliinilistes uuringutes täiskasvanutel.

Bilirubiinitaseme tõus seerumis

1,3% patsientidest täheldati üldbilirubiini taseme tõusu vähemalt 2 korda üle normi ülempiiri (ULN), mis oli tingitud glekapreviiri poolt vahendatud bilirubiini transporterite inhibeerimisest ja metabolismist. Bilirubiinitaseme tõusud olid asümptomaatilised, mööduvad ja tüüpiliselt esinesid ravi alguses. Bilirubiinitaseme tõusud olid ülekaalukalt mittekonjugeeritud bilirubiini arvelt ning nendega ei kaasnunud ALAT aktiivsuse tõusu. Hüperbilirubineemiast konjugeeritud bilirubiini arvel teatati 0,3%-l isikutest.

Äge HCV-infektsioon

Üldiselt oli ägeda HCV-infektsiooniga isikutel, keda raviti Maviret'iga, täheldatud ohutusprofiil kooskõlas kroonilise HCV-infektsiooniga isikutel täheldatud ohutusprofiiliga. Uusi ohutuslaseid leide ei tuvastatud.

Ohutus samaaegse HCV/HIV-1 infektsiooniga isikutel

Üldine ohutusprofiil samaaegse HCV/HIV-1 infektsiooniga täiskasvanutel oli võrreldav HCV monoinfektsiooniga täiskasvanutel täheldatuga.

Maksafunktsiooni näitajad

Üldbilirubiini taseme tõusu üle $1,5 \times$ normi ülemise piiri (ULN) täheldati 5,3%-l Maviret'iga ravitud täiskasvanud isikutel. Täiskasvanud isikutel, kellel täheldati bilirubiini taseme tõusu, ei esinenud samaaegset ALAT või ASAT taseme tõusu ega maksadekompensatsiooni või maksapuudulikkuse tunnuseid ning need laboratoorsed leiud ei põhjustanud ravi katkestamist. Kõigil isikutel, kellel oli ravi alguses ALAT tase üle $3 \times$ ULN, täheldati ravi lõppvisiidiks paranemist võrreldes ravieelsega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Suurimad dokumenteeritud annused, mida manustati tervetele vabatahtlikele, olid 1200 mg glekapreviiri üks kord ööpäevas 7 päeva jooksul ja 600 mg pibrentasviiri üks kord ööpäevas 10 päeva jooksul. Asümptomaatilist ALAT aktiivsuse tõusu seerumis ($> 5 \times$ ULN) täheldati 1 tervel isikul 70-st, kellele oli manustatud glekapreviiri korduvaid annuseid (700 mg või 800 mg) üks kord ööpäevas ≥ 7 päeva jooksul. Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida mis tahes toksilisuse nähtude ja sümptomite suhtes (vt lõik 4.8). Viivitamatult tuleb alustada sobivat sümptomaatilist ravi. Glekapreviir ja pibrentasviir ei ole olulisel määral hemodialüüsitavad.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, otsese toimega viirusvastased ained, ATC-kood: J05AP57

Toimemehhanism

Maviret on fikseeritud annusekombinatsioonis ravim, mis sisaldab kahte pangenotüüpset otsese toimega viirusvastast toimeainet – glekapreviiri (NS3/4A proteaasi inhibiitor) ja pibrentasviiri (NS5A inhibiitor) – mille sihtmärkideks on HCV viiruse elutsükli mitmed etapid.

Glekapreviir

Glekapreviir on HCV NS3/4A proteaasi, mis on vajalik HCV kodeeritud polüproteiini proteolüütiliseks lõhustamiseks (NS3, NS4A, NS4B, NS5A ja NS5B proteiinide küpseteks vormideks) ja esmavajalik viiruse replikatsiooniks, pangenotüüpne inhibiitor.

Pibrentasviir

Pibrentasviir on HCV NS5A, mis on vajalik viiruse RNA replikatsiooniks ja virioni moodustamiseks, pangenotüüpne inhibiitor. Pibrentasviiri toimemehhanismi on iseloomustatud rakukultuuri viirusvastase toime põhjal ja ravimresistentsuse kaardistusuuringutes.

Viirusvastane aktiivsus

Glekapreviiri ja pibrentasviiri EC₅₀ väärtused NS3 või NS5A kodeerivate täispikkade või kimäärsete replikonide vastu laboritüvedel on esitatud tabelis 5.

Tabel 5. Glekapreviiri ja pibrentasviiri aktiivsus HCV genotüüp 1...6 replikonide vastu rakuliinides

HCV alatüüp	Glekapreviir EC ₅₀ , nM	Pibrentasviir 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 = andmed puuduvad

Glekapreviiri aktiivsust *in vitro* uuriti ka biokeemilisel meetodil, saades sarnased madalad IC₅₀ väärtused kõigi genotüüpide lõikes.

Glekapreviiri ja pibrentasviiri EC₅₀ väärtused NS3 või NS5A kodeerivate täispikkade või kimäärsete replikonide vastu kliinilistel isolaatidel on esitatud tabelis 6.

Tabel 6. Glekapreviiri ja pibrentasviiri aktiivsus NS3 või NS5A sisaldavate ajutiste replikonide vastu HCV genotüüp 1...6 kliinilistel isolaatidel

HCV alatüüp	Glekapreviir		Pibrentasviir	
	Kliiniliste isolaatide arv	EC ₅₀ mediaan, nM (vahemik)	Kliiniliste isolaatide arv	EC ₅₀ mediaan, nM (vahemik)
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 = andmed puuduvad

Resistentsus

Rakukultuuris

Rakukultuuris selekteeritud või inhibiitori klassile olulised NS3 või NS5A aminohappeasendused avaldusid replikonide fenotüüpides.

HCV proteaasi inhibiitorite klassile olulised asendused NS3 positsioonidel 36, 43, 54, 55, 56, 155, 166 või 170 ei mõjutanud glekapreviiri aktiivsust. NS3 aminohappeasendused positsioonil 168 ei omanud mõju genotüüp 2 puhul, samas kui mõned asendused positsioonil 168 vähendasid tundlikkust glekapreviiri suhtes kuni 55-kordselt (genotüübid 1, 3, 4) või vähendasid tundlikkust > 100-kordselt (genotüüp 6). Mõned asendused positsioonil 156 vähendasid tundlikkust glekapreviiri suhtes (genotüübid 1 kuni 4) > 100-kordselt. Asendused aminohappe positsioonil 80 ei vähendanud tundlikkust glekapreviiri suhtes, välja arvatud Q80R genotüüp 3a puhul, mis vähendas tundlikkust glekapreviiri suhtes 21-kordselt.

NS5A inhibiitorite klassile olulised üksikasendused NS5A positsioonidel 24, 28, 30, 31, 58, 92 või 93 ei omanud genotüüpide 1 või 6 puhul mõju pibrentasviiri aktiivsusele. Genotüüp 3a-spetsiifiliselt ei omanud A30K või Y93H variandid mõju pibrentasviiri aktiivsusele. Mõned asenduste kombinatsioonid genotüüpide 1a ja 3a puhul (kaasa arvatud A30K+Y93H genotüüp 3a puhul) tingisid tundlikkuse vähenemise pibrentasviiri suhtes. Genotüüp 3b replikoni korral vähendas NS5A looduslike polümorfismide K30 ja M31 olemasolu tundlikkust pibrentasviirile 24 kordselt võrreldes pibrentasviiri aktiivsusega 3a genotüübi replikoni puhul.

Kliinilistes uuringutes kroonilise HCV-infektsiooniga isikutel

Uuringud eelnevalt ravimata ja eelnevalt peginterferooni (pegIFN), ribaviriini (RBV) ja/või sofosbuviriiga ravi saanud, maksatsirroosiga või ilma maksatsirroosita täiskasvanutel

Kahekümne kahel isikul ligikaudu 2300-st, kes said ravi Maviret'iga 8, 12 või 16 nädala jooksul II ja III faasi kliinilistes registreerimisuuringutes, esines viroloogiline ebaõnnestumine (2 juhul genotüüp 1, 2 juhul genotüüp 2, 18 juhul genotüüp 3 infektsioon).

Kahest genotüüp 1 infektsiooniga isikust, kellel esines viroloogiline ebaõnnestumine, olid ühel ravitekkeseid NS3 asendus A156V ja NS5A asendus Q30R/L31M/H58D ning ühel oli NS5A asendus Q30R/H58D (samas kui Y93N oli olemas nii enne kui ka pärast ravi).

Kahest genotüüp 2 infektsiooniga isikust ei täheldatud kummalgi NS3 või NS5A ravitekkeseid asendusi (NS5A M31 polümorfism oli olemas nii enne kui ka pärast ravi mõlemal isikul).

18-st genotüüp 3 infektsiooniga isikust, kes said ravi Maviret'iga 8, 12 või 16 nädala jooksul, kellel esines viroloogiline ebaõnnestumine, esinesid 11 patsiendil ravitekkeseid NS3 asendused Y56H/N, Q80K/R, A156G või Q168L/R. 5 isikul oli nii enne kui ka pärast ravi A166S või Q168R. Ravitekkeseid NS5A asendusi M28G, A30G/K, L31F, P58T või Y93H esines 16 isikul ja 13 isikul oli A30K (n=9) või Y93H (n=5) nii enne kui ka pärast ravi.

Uuringud kompenseeritud maksatsirroosiga või ilma maksatsirroosita, eelnevalt NS3/4A proteaasi ja/või NS5A inhibiitoritega ravitud täiskasvanutel

Kümnel isikul 113-st, kes said ravi Maviret'iga uuringus MAGELLAN-1 12 või 16 nädala jooksul, esines viroloogiline ebaõnnestumine.

Neist 10-st genotüüp 1 infektsiooniga, viroloogilise ebaõnnestumisega isikust täheldati 7 isikul ravitekkeseid NS3 asendusi V36A/M, R155K/T, A156G/T/V või D168A/T. Viiel patsiendil 10-st esinesid nii enne kui ka pärast ravi NS3 kombinatsioonid V36M, Y56H, R155K/T või D168A/E. Kõigil genotüüp 1 infektsiooniga, viroloogilise ebaõnnestumisega isikutel esines ravieelselt üks või mitu NS5A asendust L/M28M/T/V, Q30E/G/H/K/L/R, L31M, P32 deletsioon, H58C/D või Y93H ning 7 isikul esinesid ebaõnnestumise ajal ka ravitekkeseid NS5A asendused M28A/G, P29Q/R, Q30K, H58D või Y93H.

13-l kroonilise HCV GT1 infektsiooniga patsiendil 177-st (kõigil viroloogilistel ebaõnnestumistel oli GT1a infektsioon), kes olid eelnevalt ravi saanud NS5A inhibiitori + SOF-iga, keda raviti Maviret'iga uuringus B16-439 12 nädalat (9 patsienti 13-st) või 16 nädalat (4 patsienti 13-st), esines viroloogiline ebaõnnestumine. 13 viroloogilise ebaõnnestumise seas täheldati ebaõnnestumise ajal neljal patsiendil ravitekkeseid NS3 asendusi: A156V (n=2) või R155W + A156G (n=2); kolmel patsiendil neist neljast oli enne ravi alustamist ja ebaõnnestumise ajal ka Q80K asendus. 12 viroloogilisel ebaõnnestumisel 13-st oli enne ravi alustamist üks või mitu NS5A polümorfismi, mis tuvastati iseloomulikes aminohappe positsioonides (M28V/T, Q30E/H/N/R, L31M/V, H58D, E62D/Q või Y93H/N). 10-l patsiendil 13-st tekkisid ravi ebaõnnestumise ajal täiendavad NS5A asendused (M28A/S/T (n=3), Q30N (n = 1), L31M/V (n=2), P32del (n=1), H58D (n=4), E62D (n=1)).

Kliinilistes uuringutes ägeda HCV-infektsiooniga isikutel

IIIb faasi kliinilises uuringus (M20-350), kus isikud said ravi Maviret'iga 8 nädala jooksul, ei mõjutanud NS3 ja/või NS5A algtaseme polümorfismid ravitulemust; ühelgi isikul ei esinenud ravi viroloogilist ebaõnnestumist.

Ravieelsete HCV aminohappe polümorfismide mõju ravivastusele

Eelnevalt ravimata ja pegüleeritud interferooni, ribaviriini ja/või sofosbuviriiga ravi saanud kroonilise HCV-infektsiooniga täiskasvanutel, kes said Maviret'i II ja III faasi kliinilistes uuringutes, viidi läbi

koondanalüüs, et hinnata ravieelsete polümorfismide seost ravitulemusega ja kirjeldada viroloogilise ebaõnnestumise puhul esinenud asendusi. Ravieelseid polümorfisme, mis olid seotud alatüübispetsiifilise referentsjärjestusega NS3 aminohappe positsioonidel 155, 156 ja 168 ning NS5A aminohappe positsioonidel 24, 28, 30, 31, 58, 92 ja 93, hinnati 15% tuvastuspiiriga järgmise põlvkonna sekveneerimisel. NS3 ravieelseid polümorfisme leiti 1,1% (9/845), 0,8% (3/398), 1,6% (10/613), 1,2% (2/164), 41,9% (13/31) ja 2,9% (1/34) vastavalt HCV genotüüp 1, 2, 3, 4, 5 või 6 infektsiooniga isikutest. NS5A ravieelseid polümorfisme leiti 26,8% (225/841), 79,8% (331/415), 22,1% (136/615), 49,7% (80/161), 12,9% (4/31) ja 54,1% (20/37) vastavalt HCV genotüüp 1, 2, 3, 4, 5 või 6 infektsiooniga isikutest.

Genotüüp 1, 2, 4, 5 ja 6: Ravieelsed polümorfismid genotüüpides 1, 2, 4, 5 ja 6 ei omanud mõju ravitulemusele.

Genotüüp 3: Patsientidel, kes läbisid soovitatava raviskeemi (n=313), ei omanud ravieelsed NS5A polümorfismid (kaasa arvatud Y93H) või NS3 polümorfismid olulist mõju ravitulemustele. SVR12 saavutasid kõik isikud (15/15), kellel oli algselt NS5A Y93H ja 77% (17/22) patsientidest, kellel oli algselt NS5A A30K. A30K ja Y93H üldised ravieelsed esinemused olid vastavalt 7,0% ja 4,8%. NS5A ravieelsete polümorfismide hindamise võimalused olid piiratud eelnevalt ravimata maksatsirroosiga isikute puhul ja eelnevalt ravi saanud isikutel A30K (3,0%, 4/132) või Y93H (3,8%, 5/132) madala esinemuse tõttu.

Ristuv resistentsus

In vitro andmetel säilib tundlikkus pibrentasviiri suhtes enamuse resistentsusega seotud NS5A asenduste puhul aminohappe positsioonidel 24, 28, 30, 31, 58, 92 või 93, mis annavad resistentsuse ombitasviiri, daklatasviiri, ledipasviiri, elbasviiri või velpatasviiri suhtes. Mõned NS5A asenduste kombinatsioonid neil positsioonidel põhjustasid tundlikkuse vähenemist pibrentasviiri suhtes. Glekapreviir omas täielikku toimet resistentsusega seotud NS5A asenduste puhul, samas kui pibrentasviir omas täielikku toimet resistentsusega seotud NS3 asenduste puhul. Nii glekapreviir kui ka pibrentasviir omasid täielikku toimet asenduste korral, mis on seotud resistentsusega NS5B nukleotiidsete ja mittenukleotiidsete inhibiitorite suhtes.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Krooniline HCV-infektsioon

Tabelis 7 on kokku võetud Maviret'iga läbi viidud kliinilised uuringud HCV genotüüp 1, 2, 3, 4, 5 või 6 infektsiooniga täiskasvanutel ja noorukitel.

Tabel 7. Maviret'iga läbi viidud kliinilised uuringud HCV genotüüp 1, 2, 3, 4, 5 või 6 kroonilise infektsiooniga isikutel

Genotüüp (GT)	Kliiniline uuring	Kokkuvõte uuringu ülesehitusest
TN ja TE-PRS isikud, ilma maksatsirroosita		
GT1	ENDURANCE -1 ^a	Maviret 8 nädalat (n=351) või 12 nädalat (n=352)
	SURVEYOR-1	Maviret 8 nädalat (n=34)
GT2	ENDURANCE -2	Maviret (n=202) või platseebo (n=100) 12 nädalat
	SURVEYOR-2 ^b	Maviret 8 nädalat (n=199) või 12 nädalat (n=25)
GT3	ENDURANCE -3	Maviret 8 nädalat (n=157) või 12 nädalat (n=233) Sofosbuviiir + daklatasviir 12 nädalat (n=115)
	SURVEYOR-2	Maviret 8 nädalat (ainult TN, n=29) või 12 nädalat (n=76) või 16 nädalat (ainult TE, n=22)
GT4, 5, 6	ENDURANCE -4	Maviret 12 nädalat (n=121)
	ENDURANCE -5, 6	Maviret 8 nädalat (n=75)
	SURVEYOR-1	Maviret 12 nädalat (n=32)
	SURVEYOR-2 ^c	Maviret 8 nädalat (n=58)
GT1-6	VOYAGE-1 ^f	Maviret 8 nädalat (GT1, 2, 4, 5 ja 6 ning GT3 TN) (n=356) või 16 nädalat (ainult GT3 TE) (n=6)
TN ja TE-PRS isikud, maksatsirroosiga		
GT1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION-1	Maviret 12 nädalat (n=146)
GT3	SURVEYOR-2 ^d	Maviret 12 nädalat (ainult TN, n=64) või 16 nädalat (ainult TE, n=51)
GT5, 6	ENDURANCE -5, 6	Maviret 12 nädalat (n=9)
GT1-6	VOYAGE-2 ^f	Maviret 12 nädalat (GT1, 2, 4, 5 ja 6 ning GT3 TN) (n=157) või 16 nädalat (ainult GT3 TE) (n=3)
GT1-6	EXPEDITION-8	Maviret 8 nädalat (n=343) (ainult TN)
3b, 4. või 5. astme kroonilise neeruhaigusega isikud, maksatsirroosiga või ilma		
GT1-6	EXPEDITION-4	Maviret 12 nädalat (n=104)
GT1-6	EXPEDITION-5	Maviret 8 nädalat (n=84) või 12 nädalat (n=13) või 16 nädalat (n=4)
NS5A inhibiitori ja/või PI ravi saanud isikud, maksatsirroosiga või ilma		
GT1, 4	MAGELLAN-1 ^e	Maviret 12 nädalat (n=66) või 16 nädalat (n=47)
GT1	B16-439	Maviret 12 nädalat (n=78) või 16 nädalat (n=78) või Maviret + RBV 12 nädalat (n=21) ^g
Samaaegse HCV/HIV-1 infektsiooniga isikud, maksatsirroosiga või ilma		
GT1-6	EXPEDITION-2	Maviret 8 nädalat (n=137) või 12 nädalat (n=16)
Maksa- või neerutransplantaadi retsiptendid		
GT1-6	MAGELLAN-2	Maviret 12 nädalat (n=100)
Noorukid (12- kuni < 18-aastased)		
GT1-6	DORA (1. osa) ^a	Maviret 8 nädalat (n=44) või 16 nädalat (n=3)

TN=eelnevalt ravimata (*treatment-naïve*), TE-PRS=eelnevalt ravi saanud (*treatment-experienced*) (hõlmab varasemat ravi, mis sisaldas pegIFN (või IFN) ja/või RBV ja/või sofosbuviri), PI=proteaaasi inhibiitor

- a. ENDURANCE-1 hõlmas 33 samaaegse HIV-1 infektsiooniga isikut. DORA hõlmas 2 samaaegse HIV-1 infektsiooniga isikut.
- b. GT2 uuringu SURVEYOR-2 1. ja 2. osast - Maviret 8 nädalat (n=54) või 12 nädalat (n=25); GT2 uuringu SURVEYOR-2 4. osast - Maviret 8 nädalat (n=145).
- c. GT3 ilma maksatsirroosita: uuringu SURVEYOR-2 1. ja 2. osast - Maviret 8 nädalat (n=29) või 12 nädalat (n=54); GT3 ilma maksatsirroosita: uuringu SURVEYOR-2 3. osast - Maviret 12 nädalat (n=22) või 16 nädalat (n=22).
- d. GT3 maksatsirroosiga: uuringu SURVEYOR-2 2.osast - Maviret 12 nädalat (n=24) või 16 nädalat (n=4); GT3 maksatsirroosiga: uuringu SURVEYOR-2 3.osast - Maviret 12 nädalat (n=40) või 16 nädalat (n=47).
- e. GT1, 4 uuringu MAGELLAN-1 1. osast - Maviret 12 nädalat (n=22); GT1,4 uuringu MAGELLAN-1 2. osast - Maviret 12 nädalat (n=44) või 16 nädalat (n=47).
- f. VOYAGE-1 ja VOYAGE-2 olid Aasia piirkonna uuringud.
- g. Maviret'i ei ole soovitatav kasutada korduvaks raviks patsientidel, kellel on enne olnud kokkupuude NS3/4A ja/või NS5A inhibiitoritega (vt lõik 4.4).

Kliiniliste uuringute jooksul määrati seerumis HCV RNA väärtused, kasutades Roche COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV testi (versioon 2.0) alumise määramispiiriga (LLOQ) 15 RÜ/ml (välja arvatud uuringud SURVEYOR-1 ja SURVEYOR-2, milles kasutati Roche COBAS TaqMan reaalaaja pöördtranskriptaas-PCR (RT-PCR) testi v. 2.0, mille LLOQ on 25 RÜ/ml). Püsiv viroloogiline ravivastus (SVR12), defineeritud kui HCV RNA tase allpool LLOQ 12 nädalat pärast ravi lõppu, oli kõigis uuringutes esmaseks tulemusnäitajaks, mille alusel määrati HCV paranemismäärad.

Kliinilised uuringud eelnevalt ravimata või eelnevalt ravi saanud maksatsirroosiga või ilma maksatsirroosita isikutel

Kokku 2409 kompenseeritud maksahaigusega (maksatsirroosiga või ilma maksatsirroosita) ravitud täiskasvanud isiku, kes ei olnud eelnevalt ravi saanud või olid eelnevalt saanud ravi peginterferooni, ribaviriini ja/või sofosbuviri kombinatsiooniga, mediaanvanus oli 53 aastat (vahemik: 19 kuni 88); 73,3% ei olnud eelnevalt ravi saanud, 26,7% olid saanud eelnevalt ravi kombinatsiooniga, mis sisaldas kas sofosbuviri, ribaviriini ja/või peginterferooni; 40,3% oli HCV genotüüp 1; 19,8% oli HCV genotüüp 2; 27,8% oli HCV genotüüp 3; 8,1% oli HCV genotüüp 4; 3,4% oli HCV genotüüp 5...6; 13,1% olid ≥65-aastased; 56,6% olid meessoost; 6,2% olid mustanahalised; 12,3%-l oli maksatsirroos; 4,3%-l oli raske neerukahjustus või lõppstaadiumis neeruhaigus; 20,0%-l oli kehamassi indeks vähemalt 30 kg/m²; 7,7%-l oli samaaegne HIV-1 infektsioon ja HCV RNA algtaase mediaan oli 6,2 log₁₀ RÜ/ml.

Tabel 8. SVR12 eelnevalt ravimata ja eelnevalt peginterferooni, ribaviriini ja/või sofosbuviriga ravitud^a HCV genotüüp 1, 2, 4, 5 ja 6 kroonilise infektsiooniga täiskasvanutel, kes läbisid soovitatava kestusega ravi (koondandmed uuringutest ENDURANCE-1^b, SURVEYOR-1, -2 ja EXPEDITION-1, 2^b, 4 ja 8)

	Genotüüp 1	Genotüüp 2	Genotüüp 4	Genotüüp 5	Genotüüp 6
SVR12 ilma maksatsirroosita isikutel					
8 nädalat	99,2% (470/474)	98,1% (202/206)	95,2% (59/62)	100% (2/2)	92,3% (12/13)
Tulemused isikutel, kellel puudus SVR12					
Raviaegne VF	0,2% (1/474)	0% (0/206)	0% (0/62)	0% (0/2)	0% (0/13)
Ägenemine ^c	0% (0/471)	1,0% (2/204)	0% (0/61)	0% (0/2)	0% (0/13)
Muud ^d	0,6% (3/474)	1,0% (2/206)	4,8% (3/62)	0% (0/2)	7,7% (1/13)

SVR12 maksatsirroosiga isikutel					
8 nädalat	97,8% (226/231)	100% (26/26)	100% (13/13)	100% (1/1)	100% (9/9)
12 nädalat	96,8% (30/31)	90,0% (9/10)	100% (8/8)	---	100% (1/1)
Tulemused isikutel, kellel puudus SVR12					
Raviaegne VF	0% (0/262)	0% (0/36)	0% (0/21)	0% (0/1)	0% (0/10)
Ägenemine ^c	0,4% (1/256)	0% (0/35)	0% (0/20)	0% (0/1)	0% (0/10)
Muud ^d	1,9% (5/262)	2,8% (1/36)	0% (0/21)	0% (0/1)	0% (0/10)

VF=viroloogiline ebaõnnestumine

a. Patsientide osakaal, kes olid eelnevalt saanud ravi PRS-iga (peginterferoon, ribaviriin, sofosbuvir), olid 26%, 14%, 24%, 0% ja 13% vastavalt genotüüpide 1, 2, 4, 5 ja 6 puhul. Ükski genotüüp 5 isikutest ei olnud eelnevalt saanud ravi PRS-iga ja 3 genotüüp 6-ga isikut olid eelnevalt saanud ravi PRS-iga.

b. Hõlmab kokku 154 samaaegse HIV-1 infektsiooniga isikut uuringutes ENDURANCE-1 ja EXPEDITION-2, kes läbisid soovitatava kestusega ravi.

c. Ägenemisenä defineeriti HCV RNA tase $\geq$ LLOQ pärast ravijärgset ravivastust isikutel, kes olid läbinud kogu ravi.

d. Hõlmab isikuid, kes katkestasid ravi kõrvaltoime tõttu, lahkusid jälgimise alt või jätsid ravi pooleli.

Kõigist uuringus EXPEDITION-4 osalenud lõppstaadiumis neeruhaigusega ja genotüüp 1, 2, 4, 5 või 6 infektsiooniga isikutest saavutas 97,8% (91/93) SVR12 ilma viroloogiliste ebaõnnestumisteta.

Kliiniline uuring genotüüp 5 või 6 infektsiooniga isikutel

ENDURANCE-5, 6 oli avatud uuring 84 HCV GT5 (N=23) või 6 infektsiooniga (N=61) TN või TE-PRS täiskasvanul. Ilma maksatsirroosita isikud said Maviret'i 8 nädalat ja kompenseeritud maksatsirroosiga isikud said Maviret'i 12 nädalat. 84 ravitud isiku mediaanvanus oli 59 aastat (vahemik 24...79); 27% oli HCV genotüüp 5, 73% oli HCV genotüüp 6; 54% olid naissoost, 30% olid valgenahalised, 68% olid Aasia päritolu; 90% olid HCV TN; 11%-l oli kompenseeritud maksatsirroos.

Üldine SVR12 määr oli 97,6% (82/84). SVR12 määr oli GT5 infektsiooniga isikutel 95,7% (22/23) ja GT6 infektsiooniga isikutel 98,4% (60/61). Ühel TN GT5 infektsiooniga ilma maksatsirroosita isikul esines retsidiiv ja ühel TN GT6 infektsiooniga kompenseeritud maksatsirroosiga isikul esines raviaege viroloogiline ebaõnnestumine.

Genotüüp 1, 2, 4, 5 või 6 infektsiooniga maksatsirroosiga isikud, kelle ravi Maviret'iga kestis 8 nädalat

Maviret'i ohutust ja efektiivsust 8 nädala jooksul GT 1, 2, 4, 5 või 6 kompenseeritud maksatsirroosiga eelnevalt ravimata täiskasvanud patsientidel hinnati üherühmalises avatud uuringus (EXPEDITION-8). 280 ravitud isiku vanuse mediaan oli 60 aastat (vahemik: 34 kuni 88); 81,8%-l oli HCV genotüüp 1; 10%-l oli HCV genotüüp 2; 4,6%-l oli HCV genotüüp 4; 0,4%-l oli HCV genotüüp 5; 3,2%-l oli HCV genotüüp 6; 60% olid mehed; 9,6% olid mustanahalised.

Üldine SVR12 määr oli 98,2 % (275/280). Viroloogilisi ebaõnnestumisi ei esinenud.

Genotüüp 3 infektsiooniga isikud

Maviret'i efektiivsus eelnevalt ravimata või eelnevalt peginterferooni, ribaviriini ja/või sofosbuviri kombinatsiooniga ravi saanud genotüüp 3 kroonilise C-hepatiidi infektsiooniga isikutel tõestati kliinilistes uuringutes ENDURANCE-3 (eelnevalt ravimata, ilma maksatsirroosita täiskasvanud), EXPEDITION-8 (eelnevalt ravimata, maksatsirroosiga täiskasvanud) ja SURVEYOR-2 3. osas (maksatsirroosiga ja ilma maksatsirroosita ja/või eelnevalt ravi saanud täiskasvanud).

ENDURANCE-3 oli osaliselt randomiseeritud avatud aktiivse kontrolliga uuring eelnevalt ravimata, genotüüp 3 infektsiooniga patsientidel. Patsiendid randomiseeriti (2:1) saama kas Maviret'i 12 nädalat või sofosbuviri ja daklatasviiri kombinatsiooni 12 nädalat; järgnevalt haarati uuringusse kolmas rühm (mis oli randomiseerimata), kus ravi Maviret'iga kestis 8 nädalat. EXPEDITION-8 oli ühe rühmaga avatud uuring eelnevalt ravimata, kompenseeritud maksatsirroosi ja genotüüp 1, 2, 3, 4, 5 või 6 infektsiooniga isikutel, kellele manustati Maviret'i 8 nädala jooksul. Uuringu SURVEYOR-2 3. osa oli avatud uuring, milles hinnati Maviret'i efektiivsust eelnevalt ravi saanud, genotüüp 3 infektsiooniga, ilma maksatsirroosita ja kompenseeritud maksatsirroosiga isikutel 16 nädala jooksul. Eelnevalt ravi saanud isikutest oli 46%-l (42/91) ebaõnnestunud eelmine sofosbuviri sisaldav raviskeem.

Tabel 9. SVR12 eelnevalt ravimata HCV genotüüp 3 kroonilise infektsiooniga, ilma maksatsirroosita isikutel (ENDURANCE-3)

SVR	Maviret 8 nädalat N=157	Maviret 12 nädalat N=233	SOF+DCV 12 nädalat N=115
	94,9% (149/157)	95,3% (222/233)	96,5% (111/115)
		Ravierinevus -1,2%; 95% usaldusvahemik (-5,6% kuni 3,1%)	
	Ravierinevus -0,4%; 97,5% usaldusvahemik (-5,4% kuni 4,6%)		
Tulemused isikutel, kellel puudus SVR12			
Raviaegne VF	0,6% (1/157)	0,4% (1/233)	0% (0/115)
Ägenemine ^a	3,3% (5/150)	1,4% (3/222)	0,9% (1/114)
Muud ^b	1.3% (2/157)	3.0% (7/233)	2.6% (3/115)

a. Ägenemisena defineeriti HCV RNA tase $\geq$ LLOQ pärast ravijärgset ravivastust isikutel, kes olid läbinud kogu ravi.

b. Hõlmab isikuid, kes katkestasid ravi kõrvaltoime tõttu, lahkusid jälgimise alt või jätsid ravi pooleli.

Eelnevalt ravimata maksatsirroosita täiskasvanud patsientide koondanalüüsil (sh II ja III faasi andmed), milles hinnati SVR12 määrasid ravieelse A30K olemasolu järgi, saavutasid A30K-ga patsiendid 8-nädalase raviga arvuliselt väiksemad SVR12 määrad võrreldes 12-nädalast ravi saanutega [78% (14/18) vs. 93% (13/14)].

Tabel 10. SVR12 HCV genotüüp 3 kroonilise infektsiooniga, maksatsirroosiga ja ilma maksatsirroosita isikutel (SURVEYOR-2, 3. osa ja EXPEDITION-8)

	Varem ravimata, maksatsirroosiga	Varem ravimata, maksatsirroosiga	Varem ravi saanud, maksatsirroosiga või ilma maksatsirroosita
	Maviret 8 nädalat (N=63)	Maviret 12 nädalat (N=40)	Maviret 16 nädalat (N=69)
SVR	95,2% (60/63)	97,5% (39/40)	95,7% (66/69)
Tulemused isikutel, kellel puudus SVR12			
Raviaegne VF	0% (0/63)	0% (0/40)	1,4% (1/69)
Ägenemine ^a	1,6% (1/62)	0% (0/39)	2,9% (2/68)
Muud ^b	3,2% (2/63)	2,5% (1/40)	0% (0/69)
SVR maksatsirroosi olemasolu järgi			
Ilma maksatsirroosita	NA	NA	95,5% (21/22)
Maksatsirroosiga	95,2% (60/63)	97,5% (39/40)	95,7% (45/47)

a. Ägenemisena defineeriti HCV RNA tase $\geq$ LLOQ pärast ravijärgset ravivastust isikutel, kes olid läbinud kogu ravi.

b. Hõlmab isikuid, kes katkestasid ravi kõrvaltoime tõttu, lahkusid jälgimise alt või jätsid ravi pooleli.

Uuringus EXPEDITION-4 osalenud lõppstaadiumis neeruhaigusega ja genotüüp 3 infektsiooniga isikutest saavutas SVR12 100% (11/11).

Genotüüp 3b infektsiooniga isikud

GT3b alatüübist on teatatud suhteliselt väikesel arvul HCV infektsiooniga patsientidest Hiinas ja mõnedes Lõuna- ja Kagu-Aasia riikides, kuid harva väljaspool seda piirkonda. Uuringud VOYAGE-1 ja VOYAGE-2 viidi läbi Hiinas, Singapuris ja Lõuna-Koreas HCV genotüübiga 1-6 täiskasvanud patsientidel, kellel ei olnud maksatsirroosi (VOYAGE-1) või oli kompenseeritud maksatsirroos (VOYAGE-2), kes ei olnud varem ravi saanud (*treatment-naïve*, TN) või olid varem saanud ravi interferooni, peginterferooni, ribaviriini ja/või sofosbuviri kombinatsioonidega (TE-PRS). Kõik ilma maksatsirroosita või kompenseeritud maksatsirroosiga patsiendid said Maviret'i vastavalt 8 või 12 nädalat, välja arvatud GT3 TE-PRS patsiendid, kes said Maviret'i 16 nädalat. Üldised SVR12 määrad uuringutes VOYAGE-1 ja VOYAGE-2 olid vastavalt 97,2% (352/362) ja 99,4% (159/160).

Ilma maksatsirroosita GT3b patsientide seas täheldati arvuliselt väiksemat SVR12 määra: 58,3% (7/12) [62,5% (5/8) TN patsientidel ja 50% (2/4) TE-PRS patsientidel] võrreldes ilma maksatsirroosita GT3a patsientidega (92,9% (13/14)). Kolmel GT3b TN patsiendil esines retsidiiv ja kahel GT3b TE-PRS patsiendil esines raviaegne viroloogiline ebaõnnestumine. Kompenseeritud maksatsirroosiga patsientide seas olid üldised SVR12 määrad GT3b infektsiooniga patsientidel 87,5% (7/8) [85,7% (6/7) TN patsientidel ja 100% (1/1) TE-PRS patsientidel] ning GT3a infektsiooniga patsientidel 100% (6/6). Ühel GT3b TN patsiendil esines retsidiiv.

Üldine SVR12 määr kliinilistes uuringutes eelnevalt ravimata või eelnevalt ravi saanud täiskasvanutel, maksatsirroosiga või ilma

Isikutest, kes ei olnud eelnevalt ravi saanud (TN, *treatment-naïve*) või olid saanud ravi interferooni, peginterferooni, ribaviriini ja/või sofosbuviri kombinatsiooniga (TE-PRS) ning läbisid soovitatava kestusega ravi, saavutas üldise SVR12 97,5% (1395/1431), samas kui 0,2% (3/1431) esines raviaegne viroloogiline ebaõnnestumine ja 0,9%-l (12/1407) esines ravijärgne ägenemine.

Kompenseeritud maksatsirroosiga TN või TE-PRS isikutest, kes läbisid soovitatava kestusega ravi, saavutas SVR12 97,1% (431/444) (sealhulgas saavutas SVR12 97,7% [335/343] TN isikutest), samas kui 0,2% (1/444) esines raviaegne viroloogiline ebaõnnestumine ja 0,9%-l (4/434) esines ravijärgne ägenemine.

Ilma maksatsirroosita TN isikutest, kes läbisid soovitatava kestusega (8 nädalat) ravi, saavutas SVR12 97,5% (749/768), samas kui 0,1%-l (1/768) esines raviaegne viroloogiline ebaõnnestumine ja 0,7%-l (5/755) esines ravijärgne ägenemine.

Ilma maksatsirroosita TE-PRS isikutest, kes läbisid soovitatava kestusega ravi, saavutas SVR12 98,2% (215/219), samas kui 0,5%-l (1/219) esines raviaegne viroloogiline ebaõnnestumine ja 1,4%-l (3/218) esines ravijärgne ägenemine.

Samaaegse HIV-1 infektsiooni olemasolu ei mõjutanud ravi efektiivsust. Uuringutes ENDURANCE-1 ja EXPEDITION-2 oli SVR12 määr TN või TE-PRS samaaegse HCV/HIV-1 infektsiooniga isikutel, kes said ravi 8 või 12 nädala jooksul (vastavalt ilma maksatsirroosita ja kompenseeritud maksatsirroosiga isikud), 98,2% (165/168). Ühel isikul esines raviaegne viroloogiline ebaõnnestumine (0.6%, 1/168) ja ägenemisi ei esinenud (0%, 0/166).

Maksa- või neerutransplantaadi retsipientide kliiniline uuring

MAGELLAN-2 oli ühe ravirühmaga avatud uuring 100 siirdamisjärgsel maksa- või neerutransplantaadiga ja HCV GT1-6 infektsiooniga täiskasvanul, kellel ei olnud maksatsirroosi. Uuritavatele manustati 12 nädala jooksul Maviret'i. Uuring hõlmas isikuid, kes ei olnud varem HCV ravi saanud või olid saanud kombinatsioonravi (peg)interferooni, ribaviriini ja/või sofosbuviriiga. Erandiks olid GT3 infektsiooniga isikud, kellest ükski ei olnud varem ravi saanud.

100 ravitud isiku vanuse mediaan oli 60 aastat (vahemik: 39 kuni 78); 57%-l oli HCV genotüüp 1, 13%-l oli HCV genotüüp 2, 24%-l oli HCV genotüüp 3, 4%-l oli HCV genotüüp 4, 2%-l oli HCV genotüüp 6; 75% oli meessoost; 8% olid mustanahalised; 66% ei olnud varem HCV ravi saanud; ühelgi patsiendil ei olnud maksatsirroosi ning 80%-l oli ravieelne fibroosiskoor F0 või F1; 80% isikutest oli läbinud maksasiirdamise ja 20%-le oli siiratud neer. Samaaegselt oli lubatud manustada järgmisi immunosupressante: tsüklosporiin ≤ 100 mg ööpäevas, takroliimus, siroliimus, everoliimus, asatiopriin, mükofenoolhape, prednisoon ja prednisoloon.

Siirdamise läbinud isikute üldine SVR12 määr oli 98,0% (98/100). Ühel juhul esines haiguse retsidiiv ning raviaegset viroloogilist ebaõnnestumist ei esinenud.

Kliiniline uuring neerukahjustusega isikutel

EXPEDITION-5 oli avatud uuring 101-l HCV GT1-6 infektsiooniga täiskasvanul, kellel oli 3b, 4. või 5. staadiumi krooniline neeruhaigus ilma maksatsirroosita või koos kompenseeritud maksatsirroosiga. Isikud kas ei olnud varem ravi saanud või olid saanud ravi (peg)interferooni, ribaviriini ja/või sofosbuviri kombinatsioonidega ning neile manustati Maviret'i 8, 12 või 16 nädala jooksul vastavalt heakskiidetud ravi kestusele.

101 ravitud isiku vanuse mediaan oli 58 aastat (vahemik 32...87), 53%-l oli HCV genotüüp 1, 27%-l oli HCV genotüüp 2, 15%-l oli HCV genotüüp 3, 4%-l oli HCV genotüüp 4, 59% olid meessoost; 73% olid valged; 80% ei olnud varem HCV ravi saanud; 13%-l oli maksatsirroos ja 65%-l oli ravieelne fibroosiskoor F0 või F1; 7%-l oli kroonilise neeruhaiguse 3b staadium; 17%-l oli kroonilise neeruhaiguse 4. staadium; ning 76%-l oli kroonilise neeruhaiguse 5. staadium (kõik said dialüüsi); 84 isikut said ravi 8 nädalat, 13 isikut said ravi 12 nädalat ja 4 isikut said ravi 16 nädalat.

Üldine SVR12 määr oli 97% (98/101). Viroloogilisi ebaõnnestumisi ei esinenud.

Püsiva viroloogilise ravivastuse kestus

Pikaajalises järelkontrolli uuringus (M13-576) püsis 99,5%-l (374/376) täiskasvanud isikutel, kes olid Maviret'i varasemates kliinilistes uuringutes saavutanud SVR12, SVR kuni viimase järelkontrolli visiidini (jälginise mediaanne kestus: 35,5 kuud): 100%, 99,6% ja 95,8% isikutel, kes olid saanud vastavalt 8, 12 ja 16 nädalat Maviret'iga ravi. Neil kahel isikul, kellel SVR ei püsinud, esines ühel 390 päeva pärast Maviret'iga ravi hiline retsidiiv, ja teine isik nakatus uuesti erineva HCV genotüübiga.

Eakad

Maviret'i kliinilised uuringud hõlmasid 328 isikut vanuses 65 või rohkem aastat (13,8% uuritavate koguarvust). Ravivastuse määrad, mida täheldati ≥ 65 -aastastel isikutel, olid sarnased < 65 -aastastel täheldatuga kõigi ravirühmade lõikes.

Äge HCV-infektsioon

Maviret'i ohutust ja efektiivsust dokumenteeritud ägeda HCV-infektsiooniga isikutel hinnati uuringus M20-350, mis oli ühe ravigrupiga avatud uuring 286 täiskasvanuga, kes ei olnud saanud ravi käesoleva infektsiooni vastu ning said Maviret'i 8 nädala jooksul (vt tabel 11).

Mediaanvanus oli 43 aastat (vahemik: 20 kuni 78); 82%-l puudus varasemalt HCV-infektsioon anamneesis; 64%-l oli HCV genotüüp 1, 4%-l HCV genotüüp 2, 13%-l HCV genotüüp 3 ja 19%-l HCV genotüüp 4; 6% olid ≥ 65 -aastased; 89% olid meessoost; 11% olid mustanahalised; 2%-l esines tsirroos; 50%-l esines samaegne HIV-infektsioon; 9%-l oli kehamassiindeks vähemalt 30 kg/m^2 ; ning HCV RNA algtaseme mediaanväärtus oli $5,4 \log_{10} \text{ IU/mL}$. Üldine SVR12 määr oli 96,2% (275/286); ühelgi isikul ei esinenud ravi viroloogilist ebaõnnestumist.

SVR12 määr oli 97,2% (138/142) samaaegse HCV/HIV-1 infektsiooniga uuritavatel ja 95,1% (137/144) HCV monoinfektsiooniga isikutel.

Tabel 11. Maviret'iga läbi viidud kliiniline uuring ägeda HCV genotüüpide 1, 2, 3 või 4 infektsiooniga isikutel

Genotüüp (GT)	Kliiniline uuring	Kokkuvõtte uuringu ülesehitusest
GT1-4	M20-350 ^a	Maviret 8 nädala jooksul (n = 286)

a) M20-350 hõlmas 142 samaaegse HIV-1 infektsiooniga uuritavat.

Seerumi HCV RNA väärtusi mõõdeti kliinilise uuringu käigus kas Roche COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV testiga (versioon 2.0) või Roche Cobas 6800 testiga, mille mõlema kvantifitseerimise alumine piir (LLOQ) on 15 IU/mL. SVR12, mis on määratletud kui HCV RNA väärtus alla LLOQ 12 nädalat pärast ravi lõpetamist, oli peamine tulemusnäitaja HCV paranemismäära hindamiseks.

Eakad

Uuring hõlmas 16 isikut vanuses 65 aastat ja vanemad (5,6% isikute koguarvust). Ravivastuse määrad, mida täheldati ≥ 65 -aastastel isikutel, olid sarnased < 65 -aastastel täheldatuga.

Lapsed

Krooniline HCV-infektsioon

DORA (1. osa) oli avatud uuring ohutuse ja efektiivsuse hindamiseks 12- kuni < 18 -aastastel kroonilise HCV-infektsiooniga noorukitel, kes said 300 mg/120 mg Maviret'i (kolm 100 mg/40 mg õhukese polümeerikattega tabletti) 8 või 16 nädala jooksul. Uuringus DORA (1. osa) osales 47 isikut. Vanuse mediaan oli 14 aastat (vahemik: 12 kuni 17), 79%-l oli HCV genotüüp 1, 6%-l oli HCV genotüüp 2, 9%-l oli HCV genotüüp 3, 6%-l oli HCV genotüüp 4; 55% olid naissoost; 11% olid mustanahalised; 77% ei olnud varem HCV ravi saanud; 23% olid saanud eelnevalt ravi interferooniga; 4%-l oli HIV koinfektsioon; ühelgi patsiendil ei olnud maksatsirroosi; keskmine kehakaal oli 59 kg (vahemik: 32 kuni 109 kg).

Üldine SVR12 määr oli 100% (47/47). Ühelgi patsiendil ei esinenud viroloogilist ebaõnnestumist.

Kliinilise uuringu DORA 2. osa andmed leiate Maviret'i graanulite ravimi omaduste kokkuvõttest, milles hinnati Maviret'i graanulite kaalupõhise annustamise ohutust ja efektiivsust 8, 12 või 16 nädala jooksul 80 lapsel vanuses 3 kuni 12 aastat.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Maviret'i komponentide farmakokineetilised omadused on esitatud tabelis 12.

Tabel 12. Maviret'i komponentide farmakokineetilised omadused tervetel täiskasvanud isikutel

	Glekapreviir	Pibrentasviir
Imendumine		
T _{max} (h) ^a	5,0	5,0
Toidu mõju (võrreldes paastuga) ^b	↑ 83...163%	↑ 40...53%
Jaotumine		
Inimese plasmavalkudega seonduv %	97,5	>99,9
Vere/plasma suhe	0,57	0,62
Biotransformatsioon		
Biotransformatsioon	sekundaarne	puudub
Eritumine		
Peamine eritumistee	Eritumine sapiga	Eritumine sapiga
t _{1/2} (h) tasakaaluseisundis	6...9	23...29
uriiniga erituv % annusest ^c	0,7	0
roojaga erituv % annusest ^c	92,1 ^d	96,6
Transport		
On nende transportvalkude substraat	P-gp, BCRP ja OATP1B1/3	P-gp ja ei saa välistada BCRP

a. T_{max} mediaan pärast glekapreviiri ja pibrentasviiri ühekordsete annuste manustamist tervetele isikutele.

b. Keskmine süsteemne ekspositsioon manustamisel koos mõõduka kuni suure rasvasisaldusega einega.

c. [¹⁴C]glekapreviiri või [¹⁴C]pibrentasviiri ühekordsete annuste manustamine massi-tasakaalu uuringutes.

d. Oksüdatiivsed metaboliidid või nende kõrvalsaadused moodustasid 26% radioaktiivsest annusest. Glekapreviiri metaboliite plasmas ei leitud.

Pärast 3-päevast monoterapiat kas ainult glekapreviiriga 300 mg ööpäevas (N=6) või ainult pibrentasviiriga 120 mg ööpäevas (N=8) olid geomeetrilised keskmised AUC₂₄ väärtused kroonilise C-hepatiidi infektsiooniga, ilma maksatsirroosita patsientidel glekapreviiri puhul 13 600 nanogrammi·h/ml ja pibrentasviiri puhul 459 nanogrammi·h/ml. Farmakokineetiliste näitajate hindamine populatsiooni farmakokineetika mudelitel on olemuselt ebatäpne tulenevalt annuse mittelineaarsusest ja glekapreviiri ning pibrentasviiri ristuvatest koostoimetest. Maviret'i populatsiooni farmakokineetika mudeli alusel kroonilise C-hepatiidiga patsientidel olid glekapreviiri ja pibrentasviiri tasakaaluseisundi AUC₂₄ väärtused ilma maksatsirroosita patsientidel vastavalt 4800 ja 1430 nanogrammi·h/ml (N=1804) ja maksatsirroosiga patsientidel vastavalt 10 500 ja 1530 nanogrammi·h/ml (N=280). Võrreldes tervete isikutega (N=230) olid ilma maksatsirroosita HCV-infektsiooniga patsientide populatsiooni näitajad glekapreviiri AUC_{24, ss} puhul sarnased (erinevus 10%) ja pibrentasviiri puhul 34% madalamad.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Glekapreviiri AUC suurenes rohkem kui annusega proportsionaalselt (1200 mg üks kord ööpäevas andis 516 korda suurema ekspositsiooni võrreldes annusega 200 mg üks kord ööpäevas), mis võib olla seotud sisse- ja väljavoolu transporterite küllastumisega.

Pibrentasviiri AUC suurenes rohkem kui annusega proportsionaalselt annustes kuni 120 mg (120 mg üks kord ööpäevas andis 10 korda suurema ekspositsiooni võrreldes annusega 30 mg üks kord ööpäevas), kuid ≥ 120 mg annuste puhul oli farmakokineetika lineaarne. Mittelineaarne ekspositsiooni suurenemine < 120 mg annuste puhul võib olla seotud väljavoolu transporterite küllastumisega.

Pibrentasviiri biosaadavus manustamisel koos glekapreviiriga on 3-kordne võrreldes ainult pibrentasviiri manustamisega. Koos pibrentasviiriga manustamine mõjutab glekapreviiri vähemal määral.

Farmakokineetika patsientide erirühmades

Rass/etniline kuuluvus

Maviret'i annuse kohandamine rassi või etnilise kuuluvuse alusel ei ole vajalik.

Sugu/kehakaal

Maviret'i annuse kohandamine soo või kehakaalu ≥ 45 kg alusel ei ole vajalik.

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole vaja Maviret'i annust kohandada. Populatsiooni farmakokineetika analüüs kroonilise HCV infektsiooniga isikutel näitas, et kogu analüüsitud vanusevahemiku ulatuses (12 kuni 88 aastat) ei olnud vanusel olulist mõju glekapreviiri ja pibrentasviiri ekspositsioonidele.

Lapsed

Lastel alates 12 aasta vanusest või lastel kehakaaluga vähemalt 45 kg ei ole vaja Maviret'i annust kohandada. 12- kuni < 18-aastastel noorukitel olid glekapreviiri ja pibrentasviiri ekspositsioonid võrreldavad II/III faasi uuringutes kroonilise HCV-infektsiooniga täiskasvanutel esinenutega.

Maviret on saadaval graanulitena lastele alates 3 kuni <12 aastat, kes kaaluvad 12 kg kuni <45 kg ning annustamine on sõltuv kehakaalust. Lapsed kehakaaluga 45 kg või rohkem peaksid kasutama tabletivormi. Kuna ravimvormidel on erinevad farmakokineetilised profiilid, ei ole tabletid ja kaetud graanulid omavahel asendatavad.

Ägeda HCV-infektsiooniga lastel ja kroonilise HCV-infektsiooniga lastel ei ole oodata kliiniliselt olulisi erinevusi Maviret'i ekspositsioonis.

Glekapreviiri ja pibrentasviiri farmakokineetika alla 3-aastastel või alla 12 kg kaaluvatel lastel ei ole kindlaks tehtud.

Neerukahjustus

Glekapreviiri ja pibrentasviiri AUC väärtused suurenesid $\leq 56\%$ ilma HCV infektsioonita kerge, mõõduka, raske või lõppstaadiumi (dialüüsi mittesaavatel) neerukahjustusega isikutel, võrreldes normaalse neerufunktsiooniga isikutega. Glekapreviiri ja pibrentasviiri AUC väärtused olid sarnased dialüüsi saavatel ja dialüüsi mittesaavatel (erinevus $\leq 18\%$) dialüüsist sõltuvatel ilma HCV infektsioonita isikutel. Populatsiooni farmakokineetika analüüsis kroonilise HCV infektsiooniga isikutel täheldati lõppstaadiumi neeruhaigusega, dialüüsi saavatel ja mittesaavatel isikutel 86% kõrgemat glekapreviiri ja 54% kõrgemat pibrentasviiri AUC-d võrreldes normaalse neerufunktsiooniga isikutega. Seondumata kontsentratsioonidega arvestamisel võib eeldada veelgi ulatuslikumat suurenemist.

Üldiselt olid Maviret'i ekspositsioonide muutused kroonilise HCV infektsiooniga neerukahjustusega dialüüsi saavatel ja dialüüsi mitte saavatel isikutel kliiniliselt mitteolulised.

Maksakahjustus

Võrreldes normaalse maksafunktsiooniga, ilma HCV infektsioonita uuritavatega, oli glekapreviiri AUC kliinilise annuse kasutamisel Child-Pugh A korral 33% kõrgem, Child-Pugh B korral 100% kõrgem ja Child-Pugh C korral 11 korda kõrgem. Pibrentasviiri AUC oli Child-Pugh A korral sarnane, Child-Pugh B korral 26% kõrgem ja Child-Pugh C korral 114% kõrgem. Seondumata kontsentratsioonidega arvestamisel võib eeldada veelgi ulatuslikumat suurenemist.

Populatsiooni farmakokineetika analüüsis näidati, et pärast Maviret'i manustamist kompenseeritud maksatsirroosiga kroonilise HCV infektsiooniga isikutele oli glekapreviiri kontsentratsioon plasmas

ligikaudu 2-kordne ja pibrentasviiri kontsentratsioon plasmas sarnane kui ilma maksatsirroosita kroonilise HCV infektsiooniga isikutel. Kroonilise C-hepatiidiga maksatsirroosiga ja ilma maksatsirroosita patsientidel täheldatud glekapreviiri plasmakontsentratsioonide erinevuse mehhanism on teadmata.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Glekapreviir ja pibrentasviir ei olnud genotoksilised terves reas läbiviidud *in vitro* või *in vivo* uuringutes, sh bakteriaalse mutageensuse test, kromosoomide aberratsiooni test inimese perifeerse vere lümfotsüütides ja *in vivo* näriliste pisituumade katsed. Glekapreviiri ja pibrentasviiri kartsinogeensust ei ole uuritud.

Närilistel ei täheldatud kuni suurima uuritud annuseni mingeid toimeid paaritumisele, emas- või isasloomade fertiilsusele või varajasele embrüonaalsele arengule. Süsteemsed ekspositsioonid (AUC) glekapreviirile ja pibrentasviirile olid vastavalt ligikaudu 63 ja 102 korda suuremad kui ekspositsioon inimesel pärast soovitatava annuse kasutamist.

Reproduktiooni loomkatsetes ei täheldatud kahjulikke toimeid arengule, kui Maviret'i komponente manustati eraldi organogeneesi perioodil ekspositsioonidel, mis olid kuni 53-kordsed (rotid; glekapreviir) või 51- ja 1,5-kordsed (vastavalt hiired ja küülikud; pibrentasviir) võrreldes ekspositsioonidega inimestel pärast Maviret'i soovitatava annuse kasutamist. Emaslooma toksilisus (isutus, väiksem kehakaal, väiksem kaaluüve) koos teatud lootetoksilisusega (implantatsioonijärgse kaotuse ja resorptsioonide sagenemine ja loote keskmise kehamaassi vähenemine) välistas glekapreviiri mõju hindamise küülikutel kliiniliste ekspositsioonide juures. Kumbki komponent ei põhjustanud arenguhäireid näriliste peri-/postnataalse arengu uuringutes, milles emaslooma süsteemsed ekspositsioonid (AUC) glekapreviirile ja pibrentasviirile olid vastavalt ligikaudu 47- ja 74-kordsed võrreldes ekspositsiooniga inimesel pärast soovitatava annuse kasutamist. Muutumatu glekapreviir oli peamine komponent, mida leiti lakteerivate rottide piimas; see ei omanud mõju imetatavatele järglastele. Pibrentasviir oli ainus komponent, mida leiti lakteerivate rottide piimas; see ei omanud mõju imetatavatele järglastele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti tuum

Kopovidoon (tüüp K 28)
E-vitamiin (tokoferool) polüetüleenglükooltsuksinaat
Veevaba kolloidne ränidioksiid
Propüleenglükoolmonokaprülaad (tüüp II)
Naatriumkroskarmelloos
Naatriumstearüülfumaraat

Tableti kate

Hüpromelloos 2910 (E464)
Laktoosmonohüdraat
Titaandioksiid
Makrogool 3350
Punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

5 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PE/PCTFE alumiiniumfooliumist blisterpakendid.

Pakendis on 84 (4 karpi 21 tabletiga) õhukese polümeerikattega tabletti.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1213/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26. juuli 2017

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22. märts 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<https://www.ema.europa.eu>.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Maviret 50 mg/20 mg kaetud graanulid kotikeses

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kotike sisaldab 50 mg glekapreviiri ja 20 mg pibrentasviiri.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks kaetud graanulitega kotike sisaldab 26 mg laktoosi (monohüdraadina) ja 4 mg propüleenglükooli.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kaetud graanulid

Roosad ja kollased graanulid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Maviret'i kaetud graanulid on näidustatud ägeda ja kroonilise C-viirushepatiidi (HCV) infektsiooni raviks lastel alates 3 aasta vanusest (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi Maviret'iga peab alustama ja jälgima arst, kellel on kogemus HCV-infektsiooniga patsientide ravis.

Annustamine

Lapsed vanuses 3 kuni < 12 aastat ja kehakaaluga 12 kg kuni < 45 kg

Maviret'iga ravi soovitatav kestus kompenseeritud maksahaigusega (maksatsirroosiga või ilma), HCV genotüüpide 1, 2, 3, 4, 5 või 6 infektsiooniga patsientidel on esitatud tabelis 1 ja tabelis 2. Kotikeste arv ja annused vastavalt lapse kehakaalule on toodud tabelis 3. Kotikeste sisu tuleb võtta korraga üks kord ööpäevas koos toiduga.

Tabel 1. Maviret'iga ravi soovitatav kestus patsientidel, kes varem ei ole saanud HCV vastast ravi^a

Genotüüp	Soovitatav ravi kestus	
	Ilma maksatsirroosita	Maksatsirroosiga
GT 1, 2, 3, 4, 5, 6	8 nädalat	8 nädalat

a) Patsiendid, kes ei ole saanud ravi käesoleva infektsiooni vastu

Tabel 2. Maviret'iga ravi soovitatav kestus patsientidel, kellel on ebaõnnestunud eelnev ravi pegIFN + ribaviriini +/- sofosbuviriiga või sofosbuviri + ribaviriiniga^a

Genotüüp	Soovitatav ravi kestus	
	Ilma maksatsirroosita	Maksatsirroosiga
GT 1, 2, 4...6	8 nädalat	12 nädalat
GT 3	16 nädalat	16 nädalat

a) Patsiendid, kellel käesoleva infektsiooni ravi on ebaõnnestunud

Patsientide kohta, kellel on ebaõnnestunud eelnev ravi NS3/4A- ja/või NS5A-inhibiitoriga, vt lõik 4.4.

Tabel 3. Soovitatav annus lastele vanuses 3 kuni <12 aastat

Lapse kaal (kg)	Kotikeste arv üks kord ööpäevas (glekapreviir + pibrentasviir)
≥ 12...< 20 kg	3 kotikest (150 mg + 60 mg)
≥ 20...< 30 kg	4 kotikest (200 mg + 80 mg)
≥ 30...< 45 kg	5 kotikest (250 mg + 100 mg)

45 kg või rohkem kaaluvatel lastel tuleb kasutada Maviret'i täiskasvanutele mõeldud annust. Manustamisjuhiste saamiseks tutvuge Maviret'i õhukese polümeerikattega tablettide ravimi omaduste kokkuvõttega.

Vahelejäänud annus

Juhul kui Maviret'i annus on jäänud võtmata, saab määratud annuse võtta veel 18 tunni jooksul pärast ettenähtud aega. Juhul kui Maviret'i võtmise tavapärasest ajast on möödunud rohkem kui 18 tundi, ei tohi vahelejäänud annust võtta ning patsient peab võtma järgmise annuse tavapärase annustamisskeemi järgi. Patsiente tuleb teavitada, et nad ei võtaks kahekordset annust.

Kui patsient oksendab 3 tunni jooksul pärast ravimi võtmist, tuleb võtta täiendav Maviret'i annus. Kui patsient oksendab rohkem kui 3 tundi pärast ravimi võtmist, siis ei ole täiendavat Maviret'i annust vaja võtta.

Neerukahjustus

Mis tahes astme neerukahjustusega patsientidel, kaasa arvatud dialüüsipatsientidel ei ole vaja Maviret'i annust kohandada (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Maksakahjustus

Kerge maksakahjustusega (Child-Pugh A) patsientidel ei ole vaja Maviret'i annust kohandada. Maviret'i ei ole soovitatav kasutada mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh B) patsientidel ja see on vastunäidustatud raske maksakahjustusega (Child-Pugh C) patsientidele (vt lõigud 4.3, 4.4 ja 5.2).

Maksa- või neerutransplantaadiga patsiendid

Maksa- või neerutransplantaadiga maksatsirroosiga või ilma maksatsirroosita patsientidel on hinnatud ja soovitatav ravi kestus 12 nädalat (vt lõik 5.1). 16-nädalase kestusega ravi tuleb kaaluda 3. genotüübi infektsiooniga patsientidel, kes on varem saanud ravi pegIFN + ribaviriini +/- sofosbuviriiga või sofosbuviri + ribaviriiniga.

HIV-1 samaaegse infektsiooniga patsiendid

Järgige tabelites 1 ja 2 antud annustamissoovitusi. Annustamissoovitusi kasutamisel koos HI-viiruse vastaste ainetega vt lõik 4.5.

Lapsed

Maviret'i ohutus ja efektiivsus alla 3-aastastel või alla 12 kg kaaluvatel lastel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad. Lapsed kehakaaluga 45 kg või rohkem peaksid kasutama tableti ravimvormi. Kuna ravimvormidel on erinevad farmakokineetilised profiilid, ei ole tabletid ja kaetud graanulid omavahel asendatavad. Seetõttu on vajalik kogu ravikuur viia läbi sama ravimvormiga (vt lõik 5.2).

Manustamisviis

Suukaudne.

- Patsiente tuleb juhendada, et Maviret'i soovitatav annus tuleb võtta koos toiduga üks kord ööpäevas.
- Päevase koguannuse graanulid (vajaliku arvu kotikeste kogu sisu, roosad ja kollased graanulid) tuleb puistata väikesele kogusele pehmele ja vähese veesisaldusega toidule, mis jääb lusika külge kinni ja mida saab närimata alla neelata (nt maapähklivõi, šokolaadi-sarapuupähklimääre, pehme/toorjuust, paks moos või kreeka jogurt).
- Vedelikku ega toitu, mis tilgub või valgub lusikalt maha, ei tohi kasutada, kuna ravim võib kiiresti lahustuda ja annuse tõhusus seetõttu väheneda.
- Toidu ja graanulite segu tuleb kohe alla neelata; graanuleid ei tohi purustada ega närida.
- Maviret'i graanuleid ei tohi manustada enteralse toitmissondi kaudu.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Raske maksakahjustusega (Child-Pugh C) patsiendid (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.2).

Samaaegne kasutamine koos atasanaviiri sisaldavate ravimitega, atorvastatiini, simvastatiini, dabigatraaneteksililaadi, etünüülöstradiooli sisaldavate preparaatidega, tugevate P-gp ja CYP3A indutseerijatega (nt rifampitsiin, karbamasepiin, naistepuna ürt (*Hypericum perforatum*), fenobarbitaal, fenütoiin ja primidoon) (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

B-hepatiidi viiruse reaktivatsioon

Ravi ajal otsese toimega viirusvastaste ainete või pärast ravi on teatatud B-hepatiidi viiruse (HBV) reaktivatsiooni juhtudest, millest mõned lõppesid surmaga. Kõigil patsientidel tuleb enne ravi alustamist teha HBV sõeltestimine. HBV/HCV samaaegse infektsiooniga patsientidel on HBV reaktivatsiooni risk ning seepärast tuleb neid jälgida ja ravida vastavalt kehtivatele ravijuhistele.

Maksakahjustus

Maviret'i ei ole soovitatav kasutada mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh B) patsientidel ja see on vastunäidustatud raske maksakahjustusega (Child-Pugh C) patsientidele (vt lõigud 4.2, 4.3 ja 5.2).

Patsiendid, kellel on ebaõnnestunud eelnev ravi NS5A- ja/või NS3/4A-inhibiitorit sisaldanud raviskeemiga

1. genotüübi infektsiooniga (ja väga vähesel arvul 4. genotüübi infektsiooniga) patsiente, kellel oli varem esinenud ravi ebaõnnestumine raviskeemidega, mis võisid anda resistentsuse glekapreviiri/pibrentasviiri suhtes, uuriti uuringutes MAGELLAN-1 ja B16-439 (lõik 5.1). Ebaõnnestumise risk oli, nagu eeldatud, suurim neil, kellel oli kokkupuude mõlema klassiga. Resistentsuse algoritmi, mis võimaldaks ennustada ebaõnnestumise riski ravieelse resistentsuse tõttu,

ei ole välja selgitatud. Liitunud resistentsus mõlema klassi suhtes oli põhiliseks leiuks nende patsientide puhul, kellel ebaõnnestus korduv ravi glekapreviiri/pibrentasviiriga uuringus MAGELLAN-1. Puuduvad andmed korduvravi kohta genotüüp 2, 3, 5 või 6 infektsiooniga patsientidel. Maviret'i ei ole soovitatav kasutada korduvaks raviks patsientidel, kellel on eelnevalt olnud kokkupuude NS3/4A- ja/või NS5A-inhibiitoritega.

Ravimite koostoimed

Maviret'i samaaegne manustamine ei ole soovitatav mitmete ravimite puhul, täpsemalt vt lõik 4.5.

Kasutamine diabeediga patsientidel

Pärast otsese toimega HCV vastase ravi alustamist võib diabeediga patsientidel tekkida parem glükoosikontroll, mis võib põhjustada sümptomaatilist hüpoglükeemiat. Otsese toimega viirusvastase ravimiga ravi alustavate diabeediga patsientide vere glükoosisisaldust tuleb hoolikalt jälgida, eriti esimesel 3 kuul ning vajaduse korral muuta diabeediravi. Patsiendi diabeediraviga tegelevale arstile tuleb teatada ravi alustamisest otsese toimega viirusvastase ravimiga.

Laktoos

Maviret'i graanulid sisaldavad laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Propüleenglükool

Ravim sisaldab 4 mg propüleenglükooli ühes kotikeses.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes kotikeses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Maviret'i võimalik mõju teiste ravimite toimele

Glekapreviir ja pibrentasviir on P-glükoproteiini (P-gp), rinnavähi resistentsusvalgu (BCRP) ja orgaanilisi anioone transportivate polüpeptiidide (OATP) 1B1/3 inhibiitorid. Manustamine koos Maviret'iga võib suurendada nende ravimite kontsentratsioone plasmas, mis on P-gp (nt dabigatraaneteksilaat, digoksiin), BCRP (nt rosuvastatiin) või OATP1B1/3 (nt atorvastatiin, lovastatiin, pravastatiin, rosuvastatiin, simvastatiin) substraadid. Spetsiifilisi soovitusi koostoimete kohta P-gp, BCRP ja OATP1B1/3 tundlike substraatidega vt tabelist 4. Ülejäänud P-gp, BCRP või OATP1B1/3 substraatide puhul võib olla vajalik kohandada annuseid.

Glekapreviir ja pibrentasviir on tsütokroom P450 (CYP) 3A ja uridiinglükuronosüültransferaasi (UGT) 1A1 nõrgad inhibiitorid *in vivo*. CYP3A (midasolaam, felodipiin) või UGT1A1 (raltegraviir) tundlike substraatide manustamisel koos Maviret'iga kliiniliselt olulisi ekspositsiooni tõuse ei täheldatud.

Nii glekapreviir kui ka pibrentasviir inhibeerivad sapisoolade väljavoolu pumpa (*bile salt export pump*, BSEP) *in vitro*.

Olulist CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A6, UGT1A9, UGT1A4, UGT2B7, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 või MATE2K inhibeerimist ei ole oodata.

K-vitamiini antagonistidega ravi saavad patsiendid

Kuna maksafunktsioon võib Maviret'iga ravi ajal muutuda, on soovitatav hoolikalt jälgida rahvusvahelise normaliseeritud suhte (INR) väärtusi.

Teiste ravimite võimalik mõju Maviret'i toimele

Kasutamine koos tugevate P-gp/CYP3A indutseerijatega

Ravimipreparaadid, mis on tugevad P-gp ja CYP3A indutseerijad (nt rifampitsiin, karbamasepiin, naistepuna ürt (*Hypericum perforatum*), fenobarbitaal, fenütoiin ja primidoon) võivad oluliselt vähendada glekapreviiri või pibrentasviiri kontsentratsioone plasmas ja viia Maviret'i ravitoime nõrgenemiseni või viroloogilise ravivastuse kadumiseni. Selliste ravimite manustamine koos Maviret'iga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Maviret'i manustamine koos ravimitega, mis on mõõdukad P-gp/CYP3A indutseerijad, võib vähendada glekapreviiri ja pibrentasviiri kontsentratsioone plasmas (nt okskarbasepiin, eslikarbasepiin, lumakaftoor, krisotiniib). Samaaegne manustamine mõõdukate indutseerijatega ei ole soovitatav (vt lõik 4.4).

Glekapreviir ja pibrentasviir on väljavoolu transporterite P-gp ja/või BCRP substraadid. Glekapreviir on ka maksa sissevoolu transporterite OATP1B1/3 substraat. Maviret'i manustamine koos ravimitega, mis inhibeervad P-gp ja BCRP (nt tsüklosporiin, kobitsistaat, dronedaroon, itrakonasool, ketokonasool, ritonaviir), võib aeglustada glekapreviiri ja pibrentasviiri eliminatsiooni ja seega suurendada viirusvastaste ainete sisaldust plasmas. Ravimid, mis inhibeervad OATP1B1/3 (nt elvitegraviir, tsüklosporiin, darunaviir, lopinaviir), suurendavad glekapreviiri süsteemseid kontsentratsioone.

Tuvastatud ja teised võimalikud ravimite koostoimed

Tabelis 4 on esitatud vähimruutude keskmise suhte (90% usaldusvahemik) mõju Maviret'i kontsentratsioonidele ja mõnede tavaliste samaaegselt kasutatavate ravimite. Noole suund tähistab glekapreviiri, pibrentasviiri ja samaaegselt manustatava ravimi ekspositsiooni (C_{max} , AUC ja C_{min}) muutuse suunda: ↑ = suuremine (rohkem kui 25%), ↓ = vähenemine (rohkem kui 20%), ↔ = muutusetu (võrdne või vähem kui 20% langus või vähem kui 25% tõus). See loetelu ei ole täielik. Kõik koostoimete uuringud on läbi viidud täiskasvanutel.

Tabel 4. Maviret'i koostoimed teiste ravimitega

Ravim-preparaadid vastavalt ravivaldkonnale / võimalikule koostoime mehhanismile	Mõju ravim-preparaadi tasemele	C_{max}	AUC	C_{min}	Kliinilised kommentaarid
ANGIOTENSIIN-II RETSEPTORI BLOKAATORID					
Losartaan 50 mg ühekordne annus	↑ losartaan	2,51 (2,00; 3,15)	1,56 (1,28; 1,89)	--	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
	↑ losartaani karboksüülhape	2,18 (1,88; 2,53)	↔	--	
Valsartaan 80 mg ühekordne annus	↑ valsartaan	1,36 (1,17; 1,58)	1,31 (1,16; 1,49)	--	Annuse kohandamine ei ole vajalik.

(OATP1B1/3 inhibeerimine)					
ANTIARÜTMIKUMID					
Digoksiin 0,5 mg ühekordne annus (P-gp inhibeerimine)	↑ digoksiin	1,72 (1,45; 2,04)	1,48 (1,40; 1,57)	--	Soovitatav on ettevaatus ja digoksiini kontsentratsiooni jälgimine.
ANTIKOAGULANDID					
Dabigatraan-eteksilaat 150 mg ühekordne annus (P-gp inhibeerimine)	↑ dabigatraan	2,05 (1,72; 2,44)	2,38 (2,11; 2,70)	--	Samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
ANTIKNVULSANDID					
Karbamasepiin 200 mg kaks korda ööpäevas (P-gp/CYP3A indutseerimine)	↓ glekapreviir	0,33 (0,27; 0,41)	0,34 (0,28; 0,40)	--	Samaaegne manustamine võib viia Maviret'i ravitoime nõrgenemiseni ja on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
	↓ pibrentasviir	0,50 (0,42; 0,59)	0,49 (0,43; 0,55)	--	
Fenütoiin, fenobarbitaal, primidoon	Ei ole uuritud. Oodatav: ↓ glekapreviir ja ↓ pibrentasviir				
MÜKOBAKTERITE VASTASED AINED					
Rifampitsiin 600 mg ühekordne annus (OATP1B1/3 inhibeerimine)	↑ glekapreviir	6,52 (5,06; 8,41)	8,55 (7,01; 10,4)	--	Samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
	↔ pibrentasviir	↔	↔	--	
Rifampitsiin 600 mg üks kord ööpäevas ^a (P-gp/BCRP/ CYP3A indutseerimine)	↓ glekapreviir	0,14 (0,11; 0,19)	0,12 (0,09; 0,15)	--	
	↓ pibrentasviir	0,17 (0,14; 0,20)	0,13 (0,11; 0,15)	--	
ETÜNÜÜLÖSTRADIOOLI SISALDAVAD PREPARAADID					
Etünüülöstradiool (EE)/norgestimaat 35 µg/250 µg üks kord ööpäevas	↑ EE	1,31 (1,24; 1,38)	1,28 (1,23; 1,32)	1,38 (1,25; 1,52)	Maviret'i samaaegne manustamine etünüülöstradiooli sisaldavate preparaatidega on vastunäidustatud riski tõttu ALAT aktiivsuse tõusuks (vt lõik 4.3). Kontratseptiivsete gestageenide levonorgestreeli,
	↑ norelgestro miin	↔	1,44 (1,34; 1,54)	1,45 (1,33; 1,58)	
	↑ norgestreel	1,54 (1,34; 1,76)	1,63 (1,50; 1,76)	1,75 (1,62; 1,89)	
EE/levonorgestreel 20 µg/100 µg üks kord ööpäevas	↑ EE	1,30 (1,18; 1,44)	1,40 (1,33; 1,48)	1,56 (1,41; 1,72)	
	↑ norgestreel	1,37 (1,23; 1,52)	1,68 (1,57; 1,80)	1,77 (1,58; 1,98)	

					noretindrooni või norgestimaadi annuse kohandamine ei ole vajalik.
TAIMSED RAVIMID					
Naistepuna ürt (<i>Hypericum perforatum</i>) (P-gp/CYP3A indutseerimine)	Ei ole uuritud. Oodatav: ↓ glekapreviir ja ↓ pibrentasviir				Samaaegne manustamine võib viia Maviret'i ravitoime nõrgenemiseni ja on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
HIV VIIRUSVASTASED AINED					
Atasnaviir + ritonaviir 300/100 mg üks kord ööpäevas ^b	↑ glekapreviir	≥ 4,06 (3,15; 5,23)	≥ 6,53 (5,24; 8,14)	≥ 14,3 (9,85; 20,7)	Samaaegne manustamine atasnaviiriga on vastunäidustatud riski tõttu ALAT aktiivsuse tõusuks (vt lõik 4.3).
	↑ pibrentasviir	≥ 1,29 (1,15; 1,45)	≥ 1,64 (1,48; 1,82)	≥ 2,29 (1,95; 2,68)	
Darunaviir + ritonaviir 800/100 mg üks kord ööpäevas	↑ glekapreviir	3,09 (2,26; 4,20)	4,97 (3,62; 6,84)	8,24 (4,40; 15,4)	Samaaegne manustamine darunaviiriga ei ole soovitatav.
	↔ pibrentasviir	↔	↔	1,66 (1,25; 2,21)	
Efavirens/emtritsitabiin/tenofoviir-disoproksiilfumaraat 600/200/300 mg üks kord ööpäevas	↑ tenofoviir	↔	1,29 (1,23; 1,35)	1,38 (1,31; 1,46)	Samaaegne manustamine efavirensiga võib viia Maviret'i ravitoime nõrgenemiseni ja ei ole soovitatav. Kliiniliselt olulisi koostoimeid tenofoviir-disoproksiil-fumaraadiga ei ole oodata.
	Efavirensi/emtritsitabiini/tenofoviirdisoproksiilfumaraadi mõju glekapreviirile ja pibrentasviirile ei ole selle uuringu käigus otseselt arvuliselt väljendatud, kuid glekapreviiri ja pibrentasviiri ekspositsioonid olid märkimisväärselt madalamad võrreldes varasemate kontrollnäitudega.				
Elvitegraviir/kobitsistaat/emtritsitabiin/tenofoviir-alafenamiid (P-gp, BCRP ja OATP inhibeerimine kobitsistaadi poolt, OATP inhibeerimine elvitegraviiri poolt)	↔ tenofoviir	↔	↔	↔	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
	↑ glekapreviir	2,50 (2,08; 3,00)	3,05 (2,55; 3,64)	4,58 (3,15; 6,65)	
	↑ pibrentasviir	↔	1,57 (1,39; 1,76)	1,89 (1,63; 2,19)	
Lopinaviir/ritonaviir 400/100 mg kaks korda ööpäevas	↑ glekapreviir	2,55 (1,84; 3,52)	4,38 (3,02; 6,36)	18,6 (10,4; 33,5)	Samaaegne manustamine ei ole soovitatav.
	↑ pibrentasviir	1,40 (1,17; 1,67)	2,46 (2,07; 2,92)	5,24 (4,18; 6,58)	

Raltegraviir 400 mg kaks korda ööpäevas (UGT1A1 inhibeerimine)	↑ raltegraviir	1,34 (0,89; 1,98)	1,47 (1,15; 1,87)	2,64 (1,42; 4,91)	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
HCV VIIRUSVASTASED AINED					
Sofosbuviiir 400 mg ühekordne annus (P-gp/BCRP inhibeerimine)	↑ sofosbuviiir	1,66 (1,23; 2,22)	2,25 (1,86; 2,72)	--	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
	↑ GS- 331007	↔	↔	1,85 (1,67; 2,04)	
	↔ glekapreviir	↔	↔	↔	
	↔ pibrentasviir	↔	↔	↔	
HMG-COA REDUKTAASI INHIBIITORID					
Atorvastatiin 10 mg üks kord ööpäevas (OATP1B1/3, P- gp, BCRP, CYP3A inhibeerimine)	↑ atorvastatiin	22,0 (16,4; 29,5)	8,28 (6,06; 11,3)	--	Samaaegne manustamine atorvastatiini ja simvastatiiniga on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).
Simvastatiin 5 mg üks kord ööpäevas (OATP1B1/3, P- gp, BCRP inhibeerimine)	↑ simvastatiin	1,99 (1,60; 2,48)	2,32 (1,93; 2,79)	--	
	↑ simvastatiin- hape	10,7 (7,88; 14,6)	4,48 (3,11; 6,46)	--	
Lovastatiin 10 mg üks kord ööpäevas (OATP1B1/3, P- gp, BCRP inhibeerimine)	↑ lovastatiin	↔	1,70 (1,40; 2,06)	--	Samaaegne manustamine ei ole soovitav. Kasutamise korral ei tohi lovastatiini annus ületada 20 mg ööpäevas ja patsiente tuleb jälgida.
	↑ lovastatiin- hape	5,73 (4,65; 7,07)	4,10 (3,45; 4,87)	--	
Pravastatiin 10 mg üks kord ööpäevas (OATP1B1/3 inhibeerimine)	↑ pravastatiin	2,23 (1,87; 2,65)	2,30 (1,91; 2,76)	--	Soovitav on ettevaatus. Pravastatiini annus ei tohi ületada 20 mg ööpäevas ja rosuvastatiini annus ei tohi ületada 5 mg ööpäevas.
Rosuvastatiin 5 mg üks kord ööpäevas (OATP1B1/3, BCRP inhibeerimine)	↑ rosuvastatiin	5,62 (4,80; 6,59)	2,15 (1,88; 2,46)	--	
Fluvastatiin, pitavastatiin	Ei ole uuritud. Oodatav: ↑ fluvastatiin ja ↑ pitavastatiin				Tõenäolised on koostoimed fluvastatiini ja

					pitavastatiiniga ja kombinatsiooni kasutamise ajal on soovitatav ettevaatus. DAA-ravi alustamisel on soovitatav kasutada statiini väikest annust.
IMMUNOSUPRESSANDID					
Tsüklosporiin 100 mg ühekordne annus	↑ glekapreviir ^c	1,30 (0,95; 1,78)	1,37 (1,13; 1,66)	1,34 (1,12; 1,60)	Maviret'i ei ole soovitatav kasutada patsientidel, kes vajavad stabiilselt tsüklosporiini annuseid > 100 mg ööpäevas. Kui kombinatsiooni kasutamine ei ole välditav, võib juhul kui kasu kaalub üles riski, kaaluda ravimi kasutamist hoolika kliinilise jälgimise all.
	↑ pibrentasviir	↔	↔	1,26 (1,15; 1,37)	
Tsüklosporiin 400 mg ühekordne annus	↑ glekapreviir	4,51 (3,63; 6,05)	5,08 (4,11; 6,29)	--	
	↑ pibrentasviir	↔	1,93 (1,78; 2,09)	--	
Takroliimus 1 mg ühekordne annus (CYP3A4 ja P-gp inhibeerimine)	↑ takroliimus	1,50 (1,24; 1,82)	1,45 (1,24; 1,70)	--	Maviret'i kombinatsiooni takroliimusega tuleb kasutada ettevaatusega. Oodata on takroliimuse ekspositsiooni suurenemist. Seetõttu on soovitatav hoolikas takroliimuse kontsentratsioonide terapeutiline jälgimine koos sellele vastava annuste kohandamisega.
	↔ glekapreviir	↔	↔	↔	
	↔ pibrentasviir	↔	↔	↔	
PROOTONPUMBA INHIBIITORID					
Omeprasool 20 mg üks kord ööpäevas (mao pH väärtuse tõus)	↓ glekapreviir	0,78 (0,60; 1,00)	0,71 (0,58; 0,86)	--	Annuse kohandamine ei ole vajalik.
	↔ pibrentasviir	↔	↔	--	
Omeprasool 40 mg üks kord ööpäevas (1 tund	↓ glekapreviir	0,36 (0,21; 0,59)	0,49 (0,35; 0,68)	--	

enne hommikusööki)	↔ pibrentasviir	↔	↔	--	
Omeprasool 40 mg üks kord ööpäevas (õhtul ilma toiduta)	↓ glekapreviir	0,54 (0,44; 0,65)	0,51 (0,45; 0,59)	--	
	↔ pibrentasviir	↔	↔	--	
VITAMIIN K ANTAGONISTID					
Vitamiin K antagonistid	Ei ole uuritud.			Kõigi vitamiin K antagonistide kasutamisel on soovitav hoolikas INR-i jälgimine, sest ravi ajal Maviret'iga esinevad maksafunktsiooni muutused.	

DAA = otsese toimega viirusvastane aine (*direct acting antiviral*)

- Rifampitsiini mõju glekapreviirile ja pibrentasviirile 24 tundi pärast viimast rifampitsiini annust.
- Teatatud on atasanaviiri ja ritonaviiri mõjust glekapreviiri ja pibrentasviiri esimesele annusele.
- HCV-infektsiooniga transplantaadiretsipientidel, kes said tsüklosporiini mediaanannuseid 100 mg ööpäevas, olid glekapreviiri ekspositsioonid 2,4 korda suuremad kui tsüklosporiini mittesaanud isikutel.

Lisaks on läbi viidud ravimikoostoime uuringud järgmiste ravimitega, milles ei esinenud kliiniliselt olulisi koostoimeid Maviret'iga: abakaviir, amlodipiin, buprenorfiin, kofeiin, dekstrometorfaan, dolutegraviir, emtritsitabiin, felodipiin, lamivudiin, lamotrigiin, metadoon, midasolaam, naloksoon, noretindroon või teised ainult gestageeni sisaldavad kontratseptiivid, rilpiviriin, tenofoviiralafenamiid ja tolbutamiid.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Glekapreviiri või pibrentasviiri kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal (vähem kui 300 raseda andmed).

Glekapreviiri või pibrentasviiri reproduktsioonitoksilisuse uuringud rottidel/hiirtel ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele. Küülikutel on täheldatud glekapreviiriga embrüo-loote kaotusega seotud toksilisust emale, mis välistas glekapreviiri hindamise selle liigi kliiniliste ekspositsioonide puhul (vt lõik 5.3). Ettevaatusena on parem vältida Maviret'i kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas glekapreviir või pibrentasviir erituvad inimese rinnapiima. Olemasolevad farmakokineetika andmed loomade kohta on näidanud, et glekapreviir ja pibrentasviir erituvad rinnapiima (täpsemalt vt lõik 5.3). Riski rinnaga toidetavale lapsele ei saa välistada. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/jätkamine Maviret'iga tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Puuduvad andmed glekapreviiri ja/või pibrentasviiri mõju kohta inimeste fertiilsusele. Loomkatsed ei näita glekapreviiri või pibrentasviiri kahjulikke toimeid fertiilsusele ekspositsioonide juures, mis ületavad ekspositsioone inimesel pärast soovitatavate annuste kasutamist (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Maviret ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Koondatud II ja III faasi kliinilistes uuringutes täiskasvanutel, kes said genotüübi 1, 2, 3, 4, 5 või 6 kroonilise HCV-infektsiooni korral Maviret'i, olid kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed (esinemissagedus $\geq 10\%$) peavalu ja väsimus. Vähem kui 0,1%-l Maviret'iga ravitud uuritavatest esines tõsiseid kõrvaltoimeid (transitoorne isheemiline atakk). Maviret'iga ravitud uuritavate osakaal, kes lõpetasid kõrvaltoimete tõttu jäädavalt ravi, oli 0,1%.

IIIb faasi kliinilises uuringus täiskasvanutel, kes said genotüübi 1, 2, 3 või 4 ägeda C-viirushepatiidi (HCV) infektsiooni korral Maviret'i, olid kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks (esinemissagedus $\geq 2\%$) väsimus, asteenia ja peavalu; igauhest neist teatati vähem kui 4%-l isikutest. Ühelgi Maviret'iga ravitud isikul ei esinenud tõsiseid kõrvaltoimeid ning ükski isik ei katkestanud ravi kõrvaltoime tõttu.

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Järgmised kõrvaltoimed tuvastati II ja III faasi registreerimisuuringutes kroonilise HCV-infektsiooniga, maksatsirroosiga või ilma maksatsirroosita täiskasvanutel, keda raviti Maviret'iga 8, 12 või 16 nädalat, või turustamisjärgselt (tabel 5). Kõrvaltoimed on loetletud allpool organsüsteemi klassi ja esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on määratletud järgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) või teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 5. Maviret'i kasutamisel tuvastatud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoimed
Immuunsüsteemi häired	Aeg-ajalt	Angioödeem
Närvisüsteemi häired	Väga sage	Peavalu
Seedetrakti häired	Sage	Kõhulahtisus, iiveldus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Teadmata	Sügelus
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Väga sage	Väsimus
	Sage	Asteenia
Uuringud	Sage	Üldbilirubiini tõus

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Krooniline HCV-infektsioon

Kõrvaltoimed raske neerukahjustusega isikutel, kaasa arvatud dialüüsipatsiendid

Maviret'i ohutust isikutel, kellel on krooniline neeruhaigus (kaasa arvatud dialüüsipatsiendid) ja genotüüp 1, 2, 3, 4, 5 või 6 krooniline HCV-infektsioon kompenseeritud maksahaigusega (maksatsirroosiga või ilma) hinnati täiskasvanutel uuringutes EXPEDITION-4 (n = 104) ja

EXPEDITION-5 (n = 101). Kõige sagedamad kõrvaltoimed raske neerukahjustusega isikutel uuringus EXPEDITION-4 olid sügelus (17%) ja väsimus (12%) ja uuringus EXPEDITION-5 sügelus (14,9%).

Kõrvaltoimed maksa- või neerutrantsplantaadiga isikutel

Maviret'i ohutust hinnati 100-l täiskasvanud maksa- või neerutrantsplantaadi siirdamise läbinud patsiendil, kellel oli genotüüp 1, 2, 3, 4 või 6 krooniline HCV-infektsioon ilma maksatsirroosita (MAGELLAN-2). Transplantaadiretsipientide üldine ohutusprofiil oli võrreldav II ja III faasi uuringutes osalenud isikutel täheldatuga. Kõrvaltoimed, mida täheldati 5%-l või suuremal osakaalul Maviret'i 12 nädala jooksul saanud isikutest, olid peavalu (17%), kurnatus (16%), iiveldus (8%) ja sügelus (7%).

Ohutus samaaegse HCV-/HIV-1-infektsiooniga isikutel

Üldine ohutusprofiil samaaegse HCV-/HIV-1-infektsiooniga täiskasvanutel (ENDURANCE-1 ja EXPEDITION-2) oli võrreldav HCV-monoinfektsiooniga täiskasvanutel täheldatuga.

Lapsed

Maviret'i ohutus HCV GT1-6 infektsiooniga noorukitel põhineb andmetel, mis saadi II/III faasi avatud uuringust 47 isikul vanuses 12 kuni < 18 aastat, kes said ravi Maviret'i tablettidega 8 kuni 16 nädala jooksul (DORA 1. osa). Täheldatud kõrvaltoimed olid võrreldavad nendega, mis on esinenud Maviret'i kliinilistes uuringutes täiskasvanutel.

Maviret'i ohutus HCV GT1-6 infektsiooniga 3 kuni < 12 aastastel lastel põhineb andmetel, mis saadi II/III faasi avatud uuringust 80 isikul vanuses 3 kuni < 12 aastat, kes said ravi vastavalt kehakaalule Maviret'i kaetud graanulitega 8, 12 või 16 nädala jooksul (DORA 2. osa). Täheldatud kõrvaltoimed olid võrreldavad Maviret'i õhukese polümeerikattega tablettide kliinilistes uuringutes noorukitel ja täiskasvanutel saadud tulemustega. Kõhulahtisust, iiveldust ja oksendamist esines lastel võrreldes noorukitega veidi sagedamini (kõrvaltoimed vastavalt 3,8% vs. 0%, 3,8% vs. 0% ja 7,5% vs. 2,1%).

Bilirubiinitaseme tõus seerumis

1,3%-l patsientidest täheldati üldbilirubiini taseme tõusu vähemalt 2 korda üle normi ülempiiri (ULN), mis oli tingitud glekapreviiri poolt vahendatud bilirubiini transporterite inhibeerimisest ja metabolismist. Bilirubiinitaseme tõusud olid asümptomaatilised, mööduvad ja tüüpiliselt esinesid ravi alguses. Bilirubiinitaseme tõusud olid ülekaalukalt mittekonjugeeritud bilirubiini arvelt ning nendega ei kaasnunud ALAT aktiivsuse tõusu. Hüperbilirubineemiast konjugeeritud bilirubiini arvel teatati 0,3%-l isikutest.

Äge HCV-infektsioon

Üldiselt oli Maviret'iga ravitud ägeda HCV-infektsiooniga isikutel täheldatud ohutusprofiil kooskõlas kroonilise HCV-infektsiooniga isikutel täheldatud ohutusprofiiliga. Uusi ohutusalseid leide ei tuvastatud.

Ohutus HCV/HIV-1 koinfektsiooniga isikutel

Üldine ohutusprofiil samaaegse HCV/HIV-1 infektsiooniga täiskasvanutel oli võrreldav HCV monoinfektsiooniga täiskasvanutel täheldatuga.

Maksafunktsiooni näitajad

Üldbilirubiini taseme tõusu üle $1,5 \times$ normi ülemise piiri (ULN) täheldati 5,3%-l Maviret'iga ravitud täiskasvanud isikutel. Täiskasvanud isikutel, kellel täheldati bilirubiini taseme tõusu, ei esinenud samaaegset ALAT või ASAT taseme tõusu ega maksadekompensatsiooni või maksapuudulikkuse

tunnuseid ning need laboratoorsed leiud ei põhjustanud ravi katkestamist. Kõigil isikutel, kellel oli ravi alguses ALAT tase üle $3 \times \text{ULN}$, täheldati ravi lõppvisiidiks paranemist võrreldes ravieelsega.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Suurimad dokumenteeritud annused, mida manustati tervetele vabatahtlikele, olid 1200 mg glekapreviiri üks kord ööpäevas 7 päeva jooksul ja 600 mg pibrentasviiri üks kord ööpäevas 10 päeva jooksul. Asümptomaatilist ALAT aktiivsuse tõusu seerumis ($> 5 \times \text{ULN}$) täheldati 1 tervel isikul 70-st, kellele oli manustatud glekapreviiri korduvaid annuseid (700 mg või 800 mg) üks kord ööpäevas ≥ 7 päeva jooksul. Üleannustamise korral tuleb patsienti jälgida mis tahes toksilisuse nähtude ja sümptomite suhtes (vt lõik 4.8). Viivitamatult tuleb alustada sobivat sümptomaatilist ravi. Glekapreviir ja pibrentasviir ei ole olulisel määral hemodialüüsitavad.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: viirusvastased ained süsteemseks kasutamiseks, otsese toimega viirusvastased ained, ATC-kood: J05AP57

Toimemehhanism

Maviret on fikseeritud annusekombinatsioonis ravim, mis sisaldab kahte pangenotüüpset otsese toimega viirusvastast toimeainet – glekapreviiri (NS3/4A proteaasi inhibiitor) ja pibrentasviiri (NS5A-inhibiitor) – mille sihtmärkideks on HCV elutsükli mitmed etapid.

Glekapreviir

Glekapreviir on pangenotüüpne HCV NS3/4A proteaasi inhibiitor, mis on vajalik HCV kodeeritud polüproteiini proteolüütiliseks lõhustamiseks (NS3, NS4A, NS4B, NS5A ja NS5B proteiinide küpseteks vormideks) ja esmavajalik viiruse replikatsiooniks.

Pibrentasviir

Pibrentasviir on pangenotüüpne HCV NS5A inhibiitor, mis on vajalik viiruse RNA replikatsiooniks ja virioni moodustamiseks. Pibrentasviiri toimemehhanismi on iseloomustatud rakukultuuri viirusvastase toime põhjal ja ravimresistentsuse kaardistusuuringutes.

Viirusvastane aktiivsus

Glekapreviiri ja pibrentasviiri EC_{50} väärtused NS3 või NS5A kodeerivate täispikkade või kimäärsete replikonide vastu laboritüvedel on esitatud tabelis 6.

Tabel 6. Glekapreviiri ja pibrentasviiri aktiivsus HCV genotüüp 1...6 replikonide vastu rakuliinides

HCV alatüüp	Glekapreviir EC ₅₀ , nM	Pibrentasviir 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 = andmed puuduvad

Glekapreviiri aktiivsust *in vitro* uuriti ka biokeemilisel meetodil, saades sarnased madalad IC₅₀ väärtused kõigi genotüüpide lõikes.

Glekapreviiri ja pibrentasviiri EC₅₀ väärtused NS3 või NS5A kodeerivate täispikkade või kimäärsete replikonide vastu kliinilistel isolaatidel on esitatud tabelis 7.

Tabel 7. Glekapreviiri ja pibrentasviiri aktiivsus NS3 või NS5A sisaldavate ajutiste replikonide vastu HCV genotüüp 1...6 kliinilistel isolaatidel

HCV alatüüp	Glekapreviir		Pibrentasviir	
	Kliiniliste isolaatide arv	EC ₅₀ mediaan, nM (vahemik)	Kliiniliste isolaatide arv	EC ₅₀ mediaan, nM (vahemik)
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 = andmed puuduvad

Resistentsus

Rakukultuuris

Rakukultuuris selekteeritud või inhibiitori klassile olulised NS3 või NS5A aminohappeasendused avaldusid replikonide fenotüüpides.

HCV proteaasi inhibiitorite klassile olulised asendused NS3 positsioonidel 36, 43, 54, 55, 56, 155, 166 või 170 ei mõjutanud glekapreviiri aktiivsust. NS3 aminohappeasendused positsioonil 168 ei omanud mõju genotüüp 2 puhul, samas kui mõned asendused positsioonil 168 vähendasid tundlikkust glekapreviiri suhtes kuni 55-kordselt (genotüübid 1, 3, 4) või vähendasid tundlikkust > 100-kordselt (genotüüp 6). Mõned asendused positsioonil 156 vähendasid tundlikkust glekapreviiri suhtes (genotüübid 1 kuni 4) > 100-kordselt. Asendused aminohappe positsioonil 80 ei vähendanud tundlikkust glekapreviiri suhtes, välja arvatud Q80R genotüüp 3a puhul, mis vähendas tundlikkust glekapreviiri suhtes 21-kordselt.

NS5A-inhibiitorite klassile olulised üksikasendused NS5A positsioonidel 24, 28, 30, 31, 58, 92 või 93 ei omanud genotüüpide 1 või 6 puhul mõju pibrentasviiri aktiivsusele. Täpsemalt, genotüüp 3a korral ei mõjutanud A30K ega Y93H variandid pibrentasviiri aktiivsust. Mõned asenduste kombinatsioonid genotüüpide 1a ja 3a puhul (kaasa arvatud A30K+Y93H genotüüp 3a puhul) tingisid tundlikkuse vähenemise pibrentasviiri suhtes. Genotüüp 3b replikoni korral vähendas NS5A looduslike polümorfismide K30 ja M31 olemasolu tundlikkust pibrentasviirile 24-kordselt võrreldes pibrentasviiri aktiivsusega 3a genotüübi replikoni puhul.

Kliinilistes uuringutes kroonilise HCV-infektsiooniga isikutel

Uuringud eelnevalt ravimata ja eelnevalt peginterferooni (pegIFN), ribaviriini (RBV) ja/või sofosbuviriiga ravi saanud, maksatsirroosiga või ilma maksatsirroosita täiskasvanutel

Kahekümne kahel täiskasvanul ligikaudu 2300-st, kes said ravi Maviret'iga 8, 12 või 16 nädala jooksul II ja III faasi kliinilistes registreerimisuuringutes, esines viroloogiline ebaõnnestumine (2 juhul genotüüp 1, 2 juhul genotüüp 2, 18 juhul genotüüp 3 infektsioon).

Kahest genotüüp 1 infektsiooniga isikust, kellel esines viroloogiline ebaõnnestumine, oli ühel ravitekkene NS3 asendus A156V ja NS5A asendus Q30R/L31M/H58D ning ühel oli NS5A asendus Q30R/H58D (samamoodi kui Y93N oli olemas nii enne kui ka pärast ravi).

Kahest genotüüp 2 infektsiooniga isikust ei täheldatud kummalgi NS3 või NS5A ravitekkeseid asendusi (NS5A M31 polümorfism oli olemas nii enne kui ka pärast ravi mõlemal isikul).

18-st genotüüp 3 infektsiooniga isikust, kes said ravi Maviret'iga 8, 12 või 16 nädala jooksul, kellel esines viroloogiline ebaõnnestumine, esinesid 11 patsiendil ravitekkeseid NS3 asendused Y56H/N, Q80K/R, A156G või Q168L/R. 5 isikul oli nii enne kui ka pärast ravi A166S või Q168R. Ravitekkeseid NS5A asendusi M28G, A30G/K, L31F, P58T või Y93H esines 16 isikul ja 13 isikul oli A30K (n=9) või Y93H (n=5) nii enne kui ka pärast ravi.

Uuringud kompenseeritud maksatsirroosiga või ilma maksatsirroosita, eelnevalt NS3/4A proteaasi ja/või NS5A-inhibiitoritega ravitud täiskasvanutel

Kümnel isikul 113-st, kes said ravi Maviret'iga uuringus MAGELLAN-1 12 või 16 nädala jooksul, esines viroloogiline ebaõnnestumine. Neist 10-st genotüüp 1 infektsiooniga ja viroloogilise ebaõnnestumisega isikust, 7 isikul täheldati ravitekkeseid NS3 asendusi V36A/M, R155K/T, A156G/T/V või D168A/T. Viiel patsiendil 10-st esinesid nii enne kui ka pärast ravi NS3 kombinatsioonid V36M, Y56H, R155K/T või D168A/E. Kõigil genotüüp 1 infektsiooniga, viroloogilise ebaõnnestumisega isikutel esines ravieelselt üks või mitu NS5A asendust L/M28M/T/V, Q30E/G/H/K/L/R, L31M, P32 deletsioon, H58C/D või Y93H ning 7 isikul esinesid ebaõnnestumise ajal ka ravitekkeseid NS5A asendused M28A/G, P29Q/R, Q30K, H58D või Y93H.

13-l kroonilise HCV GT1 infektsiooniga patsiendil 177-st (kõigil viroloogilistel ebaõnnestujatel esines GT1a infektsioon), kes olid eelnevalt ravi saanud NS5A inhibiitori + SOF-iga, keda raviti Maviret'iga uuringus B16-439 12 nädalat (9 patsienti 13-st) või 16 nädalat (4 patsienti 13-st), esines viroloogiline ebaõnnestumine. 13 viroloogilise ebaõnnestumise seas täheldati ebaõnnestumise ajal neljal patsiendil

ravitekkeseid NS3 asendusi: A156V (n=2) või R155W + A156G (n=2); kolmel patsiendil neist neljast oli enne ravi alustamist ja ebaõnnestumise ajal ka Q80K asendus. 12 viroloogilisel ebaõnnestumisel 13-st oli enne ravi alustamist üks või mitu NS5A polümorfismi, mis tuvastati iseloomulikes aminohappe positsioonides (M28V/T, Q30E/H/N/R, L31M/V, H58D, E62D/Q või Y93H/N). 10-l patsiendil 13-st tekkisid ravi ebaõnnestumise ajal täiendavad NS5A asendused (M28A/S/T (n=3), Q30N (n=1), L31M/V (n=2), P32del (n=1), H58D (n=4), E62D (n=1)).

Kliinilistes uuringutes ägeda HCV-infektsiooniga isikutel

IIIb faasi kliinilises uuringus (M20-350), kus isikud said Maviret'i 8 nädala jooksul, ei mõjutanud NS3 ja/või NS5A algtaseme polümorfismid ravitulemust; ühelgi isikul ei esinenud ravi viroloogilist ebaõnnestumist.

Ravieelsete HCV aminohappe polümorfismide mõju ravivastusele

Eelnevalt ravimata ja pegüleeritud interferooni, ribaviiri ja/või sofosbuviri ravi saanud kroonilise HCV-infektsiooniga täiskasvanutel, kes said Maviret'i II ja III faasi kliinilistes uuringutes, viidi läbi koondanalüüs, et hinnata ravieelsete polümorfismide seost ravitulemusega ja kirjeldada viroloogilise ebaõnnestumise puhul esinenud asendusi. Ravieelseid polümorfisme, mis olid seotud alatüübispetsiifilise referentsjärjestusega NS3 aminohappe positsioonidel 155, 156 ja 168 ning NS5A aminohappe positsioonidel 24, 28, 30, 31, 58, 92 ja 93, hinnati 15% tuvastuspiiriga järgmise põlvkonna sekveneerimisel. NS3 ravieelseid polümorfisme leiti 1,1% (9/845), 0,8% (3/398), 1,6% (10/613), 1,2% (2/164), 41,9% (13/31) ja 2,9% (1/34) vastavalt HCV genotüüp 1, 2, 3, 4, 5 või 6 infektsiooniga isikutest. NS5A ravieelseid polümorfisme leiti 26,8% (225/841), 79,8% (331/415), 22,1% (136/615), 49,7% (80/161), 12,9% (4/31) ja 54,1% (20/37) vastavalt HCV genotüüp 1, 2, 3, 4, 5 või 6 infektsiooniga isikutest.

Genotüüp 1, 2, 4, 5 ja 6. Ravieelsed polümorfismid genotüüpides 1, 2, 4, 5 ja 6 ei omanud mõju ravitulemusele.

Genotüüp 3. Patsientidel, kes läbisid soovitatava raviskeemi (n=313), ei omanud ravieelsed NS5A polümorfismid (kaasa arvatud Y93H) või NS3 polümorfismid olulist mõju ravitulemustele. SVR12 saavutasid kõik isikud (15/15), kellel oli algselt NS5A Y93H ja 77% (17/22) patsientidest, kellel oli algselt NS5A A30K. A30K ja Y93H üldised ravieelsed esinemused olid vastavalt 7,0% ja 4,8%. NS5A ravieelsete polümorfismide hindamise võimalused olid piiratud eelnevalt ravimata maksatsirroosiga isikute puhul ja eelnevalt ravi saanud isikutel A30K (3,0%, 4/132) või Y93H (3,8%, 5/132) madala esinemuse tõttu.

Ristuv resistentsus

In vitro andmetel säilib tundlikkus pibrentasviiri suhtes enamuse resistentsusega seotud NS5A asenduste puhul aminohappe positsioonidel 24, 28, 30, 31, 58, 92 või 93, mis annavad resistentsuse ombitasviiri, daklatasviiri, ledipasviiri, elbasviiri või velpatasviiri suhtes. Mõned NS5A asenduste kombinatsioonid neil positsioonidel põhjustasid tundlikkuse vähenemist pibrentasviiri suhtes. Glekapreviir omas täielikku toimet resistentsusega seotud NS5A asenduste puhul, samas kui pibrentasviir omas täielikku toimet resistentsusega seotud NS3 asenduste puhul. Nii glekapreviir kui ka pibrentasviir omasid täielikku toimet asenduste korral, mis on seotud resistentsusega NS5B nukleotiidsete ja mittenukleotiidsete inhibiitorite suhtes.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Krooniline HCV-infektsioon

Tabelis 8 on kokku võetud Maviret'iga läbi viidud kliinilised uuringud HCV genotüüp 1, 2, 3, 4, 5 või 6 infektsiooniga isikutel.

Tabel 8. Maviret'iga läbi viidud kliinilised uuringud kroonilise HCV genotüüp 1, 2, 3, 4, 5 või 6 infektsiooniga isikutel

Genotüüp (GT)	Kliiniline uuring	Kokkuvõtte uuringu ülesehitusest
TN ja TE-PRS isikud, ilma maksatsirroosita		
GT1	ENDURANCE-1 ^a	Maviret 8 nädalat (n=351) või 12 nädalat (n=352)
	SURVEYOR-1	Maviret 8 nädalat (n=34)
GT2	ENDURANCE-2	Maviret (n=202) või platseebo (n=100) 12 nädalat
	SURVEYOR-2 ^b	Maviret 8 nädalat (n=199) või 12 nädalat (n=25)
GT3	ENDURANCE-3	Maviret 8 nädalat (n=157) või 12 nädalat (n=233) Sofosbuviiir + daklatasviir 12 nädalat (n=115)
	SURVEYOR-2	Maviret 8 nädalat (ainult TN, n=29) või 12 nädalat (n=76) või 16 nädalat (ainult TE, n=22)
GT4, 5, 6	ENDURANCE-4	Maviret 12 nädalat (n=121)
	ENDURANCE-5,6	Maviret 8 nädalat (n=75)
	SURVEYOR-1	Maviret 12 nädalat (n=32)
	SURVEYOR-2 ^c	Maviret 8 nädalat (n=58)
GT1-6	VOYAGE-1 ^f	Maviret 8 nädalat (GT1, 2, 4, 5 ja 6 ning GT3 TN) (n=356) või 16 nädalat (ainult GT3 TE) (n=6)
TN ja TE-PRS isikud, maksatsirroosiga		
GT1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION-1	Maviret 12 nädalat (n=146)
GT3	SURVEYOR-2 ^d	Maviret 12 nädalat (ainult TN, n=64) või 16 nädalat (ainult TE, n=51)
GT5, 6	ENDURANCE-5,6	Maviret 12 nädalat (n=9)
GT1-6	VOYAGE-2 ^f	Maviret 12 nädalat (GT1, 2, 4, 5 ja 6 ning GT3 TN) (n=157) või 16 nädalat (ainult GT3 TE) (n=3)
GT1-6	EXPEDITION-8	Maviret 8 nädalat (n=343) (ainult TN)
3b, 4. või 5. astme kroonilise neeruhaigusega isikud, maksatsirroosiga või ilma		
GT1-6	EXPEDITION-4	Maviret 12 nädalat (n=104)
GT1-6	EXPEDITION-5	Maviret 8 nädalat (n=84) või 12 nädalat (n=13) või 16 nädalat (n=4)
NS5A-inhibiitori ja/või PI ravi saanud isikud, maksatsirroosiga või ilma		
GT1, 4	MAGELLAN-1 ^e	Maviret 12 nädalat (n=66) või 16 nädalat (n=47)
GT1	B16-439	Maviret 12 nädalat (n=78) või 16 nädalat (n=78) või Maviret + RBV 12 nädalat (n=21) ^g
Samaaegse HCV-/HIV-1-infektsiooniga isikud, maksatsirroosiga või ilma		
GT1-6	EXPEDITION-2	Maviret 8 nädalat (n=137) või 12 nädalat (n=16)
Maksa- või neerutransplantaadi retsiptendid		
GT1-6	MAGELLAN-2	Maviret 12 nädalat (n=100)
Noorukid (12 kuni < 18-aastased)		
GT1-6	DORA (1. osa) ^a	Maviret 8 nädalat (n=44) või 16 nädalat (n=3)
Lapsed (3 kuni < 12-aastased)		
GT1-6	DORA (2. osa) ^a	Maviret 8 (n=78), 12 (n=1) või 16 nädalat (n=1)

TN=eelnevalt ravimata (*treatment-naïve*), TE-PRS=eelnevalt ravi saanud (*treatment-experienced*) (hõlmab varasemat ravi, mis sisaldas pegIFN (või IFN) ja/või RBV ja/või sofosbuviiiri), PI=proteasi inhibiitor, CKD=krooniline neeruhaigus

a. ENDURANCE-1 hõlmas 33 samaaegse HIV-1-infektsiooniga isikut. DORA hõlmas 3 samaaegse HIV-1 infektsiooniga isikuid.

b. GT2 uuringu SURVEYOR-2 1. ja 2. osast - Maviret 8 nädalat (n=54) või 12 nädalat (n=25); GT2 uuringu SURVEYOR-2 4. osast - Maviret 8 nädalat (n=145).

- c. GT3 ilma maksatsirroosita: uuringu SURVEYOR-2 1. ja 2. osast - Maviret 8 nädalat (n=29) või 12 nädalat (n=54); GT3 ilma maksatsirroosita: uuringu SURVEYOR-2 3. osast - Maviret 12 nädalat (n=22) või 16 nädalat (n=22).
- d. GT3 maksatsirroosiga: uuringu SURVEYOR-2 2. osast - Maviret 12 nädalat (n=24) või 16 nädalat (n=4); GT3 maksatsirroosiga: uuringu SURVEYOR-2 3. osast - Maviret 12 nädalat (n=40) või 16 nädalat (n=47).
- e. GT1, 4 uuringu MAGELLAN-1 1. osast - Maviret 12 nädalat (n=22); GT1, 4 uuringu MAGELLAN-1 2. osast - Maviret 12 nädalat (n=44) või 16 nädalat (n=47).
- f. VOYAGE-1 ja VOYAGE-2 olid Aasia piirkonna uuringud.
- g. Maviret'i ei ole soovitatav kasutada korduvaks raviks patsientidel, kellel on enne olnud kokkupuude NS3/4A- ja/või NS5A-inhibiitoritega (vt lõik 4.4).

Kliiniliste uuringute jooksul määrati seerumis HCV RNA väärtused, kasutades Roche COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV testi (versioon 2.0) alumise määramispiiriga (LLOQ) 15 RÜ/ml (välja arvatud uuringud SURVEYOR-1 ja SURVEYOR-2, milles kasutati Roche COBAS TaqMan reaalaaja pöördtranskriptaas-PCR (RT-PCR) testi v. 2.0, mille LLOQ on 25 RÜ/ml). Püsiv viroloogiline ravivastus (SVR12), defineeritud kui HCV RNA tase allpool LLOQ-d 12 nädalat pärast ravi lõppu, oli kõigis uuringutes esmaseks tulemusnäitajaks, mille alusel määrati HCV paranemismäärad.

Kliinilised uuringud eelnevalt ravimata või eelnevalt ravi saanud maksatsirroosiga või ilma maksatsirroosita isikutel

Kokku 2409 kompenseeritud maksahaigusega (maksatsirroosiga või ilma maksatsirroosita) ravitud isiku, kes ei olnud eelnevalt ravi saanud või olid eelnevalt saanud ravi peginterferooni, ribaviriini ja/või sofosbuviri kombinatsiooniga, mediaanvanus oli 53 aastat (vahemik: 19 kuni 88); 73,3% ei olnud eelnevalt ravi saanud, 26,7% olid saanud eelnevalt ravi kombinatsiooniga, mis sisaldas kas sofosbuviri, ribaviriini ja/või peginterferooni; 40,3%-l oli HCV genotüüp 1; 19,8%-l oli HCV genotüüp 2; 27,8%-l oli HCV genotüüp 3; 8,1%-l oli HCV genotüüp 4; 3,4%-l oli HCV genotüüp 5...6; 13,1% olid ≥ 65 -aastased; 56,6% olid meessoost; 6,2% olid mustanahalised; 12,3%-l oli maksatsirroos; 4,3%-l oli raske neerukahjustus või lõppstaadiumis neeruhaigus; 20,0%-l oli kehamassi indeks vähemalt 30 kg/m²; 7,7%-l oli samaaegne HIV-1-infektsioon ja HCV RNA algtaseme mediaan oli 6,2 log₁₀ RÜ/ml.

Tabel 9. SVR12 eelnevalt ravimata ja eelnevalt peginterferooni, ribaviriini ja/või sofosbuviriiga ravitud^a kroonilise HCV genotüüp 1, 2, 4, 5 ja 6 infektsiooniga täiskasvanutel, kes läbisid soovitatava kestusega ravi (koondandmed uuringutest ENDURANCE-1b, SURVEYOR-1, -2 ja EXPEDITION-1, -2^b, -4 ja -8)

	Genotüüp 1	Genotüüp 2	Genotüüp 4	Genotüüp 5	Genotüüp 6
SVR12 ilma maksatsirroosita isikutel					
8 nädalat	99,2% (470/474)	98,1% (202/206)	95,2% (59/62)	100% (2/2)	92,3% (12/13)
Tulemused isikutel, kellel puudus SVR12					
Raviaegne VF	0,2% (1/474)	0% (0/206)	0% (0/62)	0% (0/2)	0% (0/13)
Ägenemine ^c	0% (0/471)	1,0% (2/204)	0% (0/61)	0% (0/2)	0% (0/13)
Muud ^d	0,6% (3/474)	1,0% (2/206)	4,8% (3/62)	0% (0/2)	7,7% (1/13)
SVR12 maksatsirroosiga isikutel					

8 nädalat	97,8% (226/231)	100% (26/26)	100% (13/13)	100% (1/1)	100% (9/9)
12 nädalat	96,8% (30/31)	90,0% (9/10)	100% (8/8)	---	100% (1/1)
Tulemused isikutel, kellel puudus SVR12					
Raviaegne VF	0% (0/262)	0% (0/36)	0% (0/21)	0% (0/1)	0% (0/10)
Ägenemine ^c	0,4% (1/256)	0% (0/35)	0% (0/20)	0% (0/1)	0% (0/10)
Muud ^d	1,9% (5/262)	2,8% (1/36)	0% (0/21)	0% (0/1)	0% (0/10)

VF=viroloogiline ebaõnnestumine

a. Patsientide osakaal, kes olid eelnevalt saanud ravi PRS-iga (peginterferoon, ribaviriin, sofosbuvir), oli 26%, 14%, 24%, 0% ja 13% vastavalt genotüüpide 1, 2, 4, 5 ja 6 puhul. Ükski genotüüp 5-ga isikutest ei olnud eelnevalt saanud ravi PRS-iga ja 3 genotüüp 6-ga isikut olid eelnevalt saanud ravi PRS-iga.

b. Hõlmab kokku 154 samaaegse HIV-1-infektsiooniga isikut uuringutes ENDURANCE-1 ja EXPEDITION-2, kes läbisid soovitatava kestusega ravi.

c. Ägenemisena defineeriti HCV RNA tase $\geq$ LLOQ pärast ravijärgset ravivastust isikutel, kes olid läbinud kogu ravi.

d. Hõlmab isikuid, kes katkestasid ravi kõrvaltoime tõttu, lahkusid jälgimise alt või jätsid ravi pooleli.

Uuringus EXPEDITION-4 osalenud lõppstaadiumis neeruhaigusega ja genotüüp 1, 2, 4, 5 või 6 infektsiooniga isikutest 97,8% (91/93) saavutas SVR12 ilma viroloogiliste ebaõnnestumisteta.

Kliiniline uuring genotüüp 5 või 6 infektsiooniga isikutel

ENDURANCE-5,6 oli avatud uuring 84 HCV GT5 (N=23) või 6 infektsiooniga (N=61) TN või TE-PRS täiskasvanul. Ilma maksatsirroosita isikud said Maviret'i 8 nädalat ja kompenseeritud maksatsirroosiga isikud said Maviret'i 12 nädalat. 84 ravitud isiku mediaanvanus oli 59 aastat (vahemik 24...79); 27%-l oli HCV genotüüp 5, 73%-l oli HCV genotüüp 6; 54% olid naissoost, 30% olid valgenahalised, 68% olid Aasia päritolu; 90% olid HCV TN; 11%-l oli kompenseeritud maksatsirroos.

Üldine SVR12 määr oli 97,6% (82/84). SVR12 määr oli GT5 infektsiooniga isikutel 95,7% (22/23) ja GT6 infektsiooniga isikutel 98,4% (60/61). Ühel TN GT5 infektsiooniga ilma maksatsirroosita isikul esines retsidiiv ja ühel TN GT6 infektsiooniga kompenseeritud maksatsirroosiga isikul esines raviaege viroloogiline ebaõnnestumine.

Genotüüp 1, 2, 4, 5 või 6 infektsiooniga maksatsirroosiga isikud, kelle ravi Maviret'iga kestis 8 nädalat

Maviret'i ohutust ja efektiivsust 8 nädala jooksul GT 1, 2, 4, 5 või 6 kompenseeritud maksatsirroosiga eelnevalt ravimata täiskasvanud patsientidel hinnati üherühmalises avatud uuringus (EXPEDITION-8).

280 ravitud isiku vanuse mediaan oli 60 aastat (vahemik: 34 kuni 88); 81,8%-l oli HCV genotüüp 1; 10%-l oli HCV genotüüp 2; 4,6%-l oli HCV genotüüp 4; 0,4%-l oli HCV genotüüp 5; 3,2%-l oli HCV genotüüp 6; 60% olid mehed; 9,6% olid mustanahalised.

Üldine SVR12 määr oli 98,2% (275/280). Viroloogilisi ebaõnnestumisi ei esinenud.

Genotüüp 3 infektsiooniga isikud

Maviret'i efektiivsus eelnevalt ravimata või eelnevalt peginterferooni, ribaviriini ja/või sofosbuviri kombinatsiooniga ravi saanud genotüüp 3 kroonilise C-hepatiidi infektsiooniga isikutel tõestati

kliinilistes uuringutes ENDURANCE-3 (eelnevalt ravimata, ilma maksatsirroosita täiskasvanud), EXPEDITION-8 (eelnevalt ravimata, maksatsirroosiga täiskasvanud) ja SURVEYOR-2 3. osas (maksatsirroosiga ja ilma maksatsirroosita ja/või eelnevalt ravi saanud täiskasvanud).

ENDURANCE-3 oli osaliselt randomiseeritud avatud aktiivse kontrolliga uuring eelnevalt ravimata, genotüüp 3 infektsiooniga patsientidel. Patsiendid randomiseeriti (2 : 1) saama kas Maviret'i 12 nädalat või sofosbuviri ja daklatasviiri kombinatsiooni 12 nädalat; järgnevalt lülitati uuringusse kolmas rühm (mis oli randomiseerimata), kus ravi Maviret'iga kestis 8 nädalat. EXPEDITION-8 oli ühe rühmaga avatud uuring eelnevalt ravimata, kompenseeritud maksatsirroosi ja genotüüp 1, 2, 3, 4, 5 või 6 infektsiooniga isikutel, kellele manustati Maviret'i 8 nädala jooksul. Uuringu SURVEYOR-2 3. osa oli avatud uuring, milles hinnati Maviret'i efektiivsust eelnevalt ravi saanud, genotüüp 3 infektsiooniga, ilma maksatsirroosita ja kompenseeritud maksatsirroosiga isikutel 16 nädala jooksul. Eelnevalt ravi saanud isikutest oli 46%-l (42/91) ebaõnnestunud eelmine sofosbuviri sisaldav raviskeem.

Tabel 10. SVR12 eelnevalt ravimata kroonilise HCV genotüüp 3 infektsiooniga, ilma maksatsirroosita täiskasvanutel (ENDURANCE-3)

SVR	Maviret 8 nädalat N=157	Maviret 12 nädalat N=233	SOF+DCV 12 nädalat N=115
	94,9% (149/157)	95,3% (222/233)	96,5% (111/115)
		Ravierinevus -1,2%; 95% usaldusvahemik (-5,6% kuni 3,1%)	
	Ravierinevus -0,4%; 97,5% usaldusvahemik (-5,4% kuni 4,6%)		
Tulemused isikutel, kellel puudus SVR12			
Raviaegne VF	0,6% (1/157)	0,4% (1/233)	0% (0/115)
Ägenemine ^a	3,3% (5/150)	1,4% (3/222)	0,9% (1/114)
Muud ^b	1,3% (2/157)	3,0% (7/233)	2,6% (3/115)

a. Ägenemisenä defineeriti HCV RNA tase $\geq$ LLOQ pärast ravijärgset ravivastust isikutel, kes olid läbinud kogu ravi.

b. Hõlmab isikuid, kes katkestasid ravi kõrvaltoime tõttu, lahkusid jälgimise alt või jätsid ravi pooleli.

Eelnevalt ravimata maksatsirroosita täiskasvanud patsientide koondanalüüsil (sh II ja III faasi andmed), milles hinnati SVR12 määrasid ravieelse A30K olemasolu järgi, saavutasid A30K-ga patsiendid 8-nädalase raviga arvuliselt väiksemad SVR12 määrad võrreldes 12-nädalast ravi saanutega [78% (14/18) vs. 93% (13/14)].

Tabel 11. SVR12 kroonilise HCV genotüüp 3 infektsiooniga, maksatsirroosiga ja ilma maksatsirroosita isikutel (SURVEYOR-2, 3. osa ja EXPEDITION-8)

	Varem ravimata, maksatsirroosiga	Varem ravimata, maksatsirroosiga	Varem ravi saanud, maksatsirroosiga või ilma maksatsirroosita
	Maviret 8 nädalat (N=63)	Maviret 12 nädalat (N=40)	Maviret 16 nädalat (N=69)
SVR	95,2% (60/63)	97,5% (39/40)	95,7% (66/69)
Tulemused isikutel, kellel puudus SVR12			
Raviaegne VF	0% (0/63)	0% (0/40)	1,4% (1/69)
Ägenemine ^a	1,6% (1/62)	0% (0/39)	2,9% (2/68)
Muud ^b	3,2% (2/63)	2,5% (1/40)	0% (0/69)
SVR maksatsirroosi olemasolu järgi			
Ilma maksatsirroosita	NA	NA	95,5% (21/22)

Maksatsirroosiga	95,2% (60/63)	97,5% (39/40)	95,7% (45/47)
------------------	---------------	---------------	---------------

- a. Ägenemisenä defineeriti HCV RNA tase $\geq$ LLOQ pärast ravijärgset ravivastust isikutel, kes olid läbinud kogu ravi.
- b. Hõlmab isikuid, kes katkestasid ravi kõrvaltoime tõttu, lahkusid jälgimise alt või jätsid ravi pooleli.

Uuringus EXPEDITION-4 osalenud lõppstaadiumis neeruhaigusega ja genotüüp 3 infektsiooniga isikutest saavutas SVR12 100% (11/11).

Genotüüp 3b infektsiooniga isikud

GT3b alatüübist on teatatud suhteliselt väikesel arvul HCV-infektsiooniga patsientidest Hiinas ja mõnedes Lõuna- ja Kagu-Aasia riikides, kuid harva väljaspool seda piirkonda. Uuringud VOYAGE-1 ja VOYAGE-2 viidi läbi Hiinas, Singapuris ja Lõuna-Koreas HCV genotüübiga 1-6 täiskasvanud patsientidel, kellel ei olnud maksatsirroosi (VOYAGE-1) või oli kompenseeritud maksatsirroos (VOYAGE-2), kes ei olnud varem ravi saanud (*treatment-naïve*, TN) või olid varem saanud ravi interferooni, peginterferooni, ribaviriini ja/või sofosbuviri kombinatsioonidega (TE-PRS). Kõik ilma maksatsirroosita või kompenseeritud maksatsirroosiga patsiendid said Maviret'i vastavalt 8 või 12 nädalat, välja arvatud GT3 TE-PRS patsiendid, kes said Maviret'i 16 nädalat. Üldised SVR12 määrad uuringutes VOYAGE-1 ja VOYAGE-2 olid vastavalt 97,2% (352/362) ja 99,4% (159/160).

Ilma maksatsirroosita GT3b patsientide seas täheldati arvuliselt väiksemat SVR12 määra: 58,3% (7/12) [62,5% (5/8) TN patsientidel ja 50% (2/4) TE-PRS patsientidel] võrreldes ilma maksatsirroosita GT3a patsientidega (92,9% (13/14)). Kolmel GT3b TN patsiendil esines retsidiiv ja kahel GT3b TE-PRS patsiendil esines raviaege viroloogiline ebaõnnestumine. Kompenseeritud maksatsirroosiga patsientide seas olid üldised SVR12 määrad GT3b infektsiooniga patsientidel 87,5% (7/8) [85,7% (6/7) TN patsientidel ja 100% (1/1) TE-PRS patsientidel] ning GT3a infektsiooniga patsientidel 100% (6/6). Ühel GT3b TN patsiendil esines retsidiiv.

Üldine SVR12 määr kliinilistes uuringutes eelnevalt ravimata või eelnevalt ravi saanud täiskasvanutel, maksatsirroosiga või ilma

Isikutest, kes ei olnud eelnevalt ravi saanud (TN, *treatment-naïve*) või olid saanud ravi interferooni, peginterferooni, ribaviriini ja/või sofosbuviri kombinatsiooniga (TE-PRS) ning läbisid soovitatava kestusega ravi, saavutas üldise SVR12 97,5% (1395/1431), samas kui 0,2%-l (3/1431) esines raviaege viroloogiline ebaõnnestumine ja 0,9%-l (12/1407) esines ravijärgne ägenemine.

Kompenseeritud maksatsirroosiga TN või TE-PRS isikutest, kes läbisid soovitatava kestusega ravi, saavutas SVR12 97,1% (431/444) (sealhulgas saavutas SVR12 97,7% [335/343] TN isikutest), samas kui 0,2%-l (1/444) esines raviaege viroloogiline ebaõnnestumine ja 0,9%-l (4/434) esines ravijärgne ägenemine.

Ilma maksatsirroosita TN isikutest, kes läbisid soovitatava kestusega (8 nädalat) ravi, saavutas SVR12 97,5% (749/768), samas kui 0,1%-l (1/768) esines raviaege viroloogiline ebaõnnestumine ja 0,7%-l (5/755) esines ravijärgne ägenemine.

Ilma maksatsirroosita TE-PRS isikutest, kes läbisid soovitatava kestusega ravi, saavutas SVR12 98,2% (215/219), samas kui 0,5%-l (1/219) esines raviaege viroloogiline ebaõnnestumine ja 1,4%-l (3/218) esines ravijärgne ägenemine.

Samaaegse HIV-1-infektsiooni olemasolu ei mõjutanud ravi efektiivsust. Uuringutes ENDURANCE-1 ja EXPEDITION-2 oli SVR12 määr TN või TE-PRS samaaegse HCV-/HIV-1-infektsiooniga isikutel, kes said ravi 8 või 12 nädala jooksul (vastavalt ilma maksatsirroosita ja kompenseeritud maksatsirroosiga isikud), 98,2% (165/168). Ühel isikul esines raviaege viroloogiline ebaõnnestumine (0,6%, 1/168) ja ägenemisi ei esinenud (0%, 0/166).

Maksa- või neerutransplantaadi retsipientide kliiniline uuring

MAGELLAN-2 oli ühe ravirühmaga avatud uuring 100 siirdamisjärgsel maksa- või neerutransplantaadiga ja HCV GT1-6 infektsiooniga täiskasvanul, kellel ei olnud maksatsirroosi. Uuritavatele manustati 12 nädala jooksul Maviret'i. Uuring hõlmas isikuid, kes ei olnud varem HCV ravi saanud või olid saanud kombinatsioonravi (peg)interferooni, ribaviriini ja/või sofosbuviriiga. Erandiks olid GT3 infektsiooniga isikud, kellest ükski ei olnud varem ravi saanud.

100 ravitud isiku vanuse mediaan oli 60 aastat (vahemik: 39 kuni 78); 57%-l oli HCV genotüüp 1, 13%-l oli HCV genotüüp 2, 24%-l oli HCV genotüüp 3, 4%-l oli HCV genotüüp 4, 2%-l oli HCV genotüüp 6; 75% oli meessoost; 8% olid mustanahalised; 66% ei olnud varem HCV ravi saanud; ühelgi patsiendil ei olnud maksatsirroosi ning 80%-l oli ravieelne fibroosiskoor F0 või F1; 80% isikutest oli läbinud maksasiirdamise ja 20%-le oli siiratud neer. Samaaegselt oli lubatud manustada järgmisi immunosupressante: tsüklosporiin ≤ 100 mg ööpäevas, takroliimus, siroliimus, everoliimus, asatiopriin, mükofenoolhape, prednisoon ja prednisoloon.

Siirdamise läbinud isikute üldine SVR12 määr oli 98,0% (98/100). Ühel juhul esines haiguse retsidiiv ning raviaegset viroloogilist ebaõnnestumist ei esinenud.

Kliiniline uuring neerukahjustusega isikutel

EXPEDITION-5 oli avatud uuring 101-l HCV GT1-6 infektsiooniga täiskasvanul, kellel oli 3b, 4. või 5. staadiumi krooniline neeruhaigus ilma maksatsirroosita või koos kompenseeritud maksatsirroosiga. Isikud kas ei olnud varem ravi saanud või olid saanud ravi (peg)interferooni, ribaviriini ja/või sofosbuviri kombinatsioonidega ning neile manustati Maviret'i 8, 12 või 16 nädala jooksul vastavalt heakskiidetud ravi kestusele.

101 ravitud isiku vanuse mediaan oli 58 aastat (vahemik 32...87), 53%-l oli HCV genotüüp 1, 27%-l oli HCV genotüüp 2, 15%-l oli HCV genotüüp 3, 4%-l oli HCV genotüüp 4, 59% olid meessoost; 73% olid valged; 80% ei olnud varem HCV ravi saanud; 13%-l oli maksatsirroos ja 65%-l oli ravieelne fibroosiskoor F0 või F1; 7%-l oli kroonilise neeruhaiguse 3b staadium; 17%-l oli kroonilise neeruhaiguse 4. staadium; ning 76%-l oli kroonilise neeruhaiguse 5. staadium (kõik said dialüüsi); 84 isikut said ravi 8 nädalat, 13 isikut said ravi 12 nädalat ja 4 isikut said ravi 16 nädalat.

Üldine SVR12 määr oli 97% (98/101). Viroloogilisi ebaõnnestumisi ei esinenud.

Püsiva viroloogilise ravivastuse kestus

Pikaajalises järelkontrolli uuringus (M13-576) püsis 99,5%-l (374/376) täiskasvanud isikutel, kes olid Maviret'i varasemates kliinilistes uuringutes saavutanud SVR12, SVR kuni viimase järelkontrolli visiidini (jälgimise mediaanne kestus: 35,5 kuud): 100%, 99,6% ja 95,8% isikutel, kes olid saanud vastavalt 8, 12 ja 16 nädalat Maviret'iga ravi. Neil kahel isikul, kellel SVR ei püsinud, esines ühel 390 päeva pärast Maviret'iga ravi hiline retsidiiv, ja teine isik nakatus uuesti erineva HCV genotüübiga.

Eakad

Maviret'i kliinilised uuringud hõlmasid 328 isikut vanuses 65 või rohkem aastat (13,8% uuritavate koguarvust). Ravivastuse määrad, mida täheldati ≥ 65 -aastastel isikutel, olid sarnased < 65 -aastastel täheldatuga kõigi ravirühmade lõikes.

Äge HCV-infektsioon

Maviret'i ohutust ja efektiivsust dokumenteeritud ägeda HCV-infektsiooniga isikutel hinnati uuringus M20-350, mis oli ühe ravigrupiga avatud uuring 286 täiskasvanuga, kes ei olnud saanud ravi käesoleva infektsiooni vastu ning said Maviret'i 8 nädala jooksul (vt tabel 12).

Mediaanvanus oli 43 aastat (vahemik: 20 kuni 78); 82%-l puudus varasemalt HCV-infektsioon anamneesis; 64%-l oli HCV genotüüp 1, 4%-l HCV genotüüp 2, 13%-l HCV genotüüp 3 ja 19%-l HCV genotüüp 4; 6% olid ≥ 65 -aastased; 89% olid meessoost; 11% olid mustanahalised; 2%-l esines tsirroos; 50%-l esines samaaegne HIV-infektsioon; 9%-l oli kehamassiindeks vähemalt 30 kg/m²; ning HCV RNA algtaseme mediaanväärtus oli 5,4 log₁₀ IU/mL. Üldine SVR12 määr oli 96,2% (275/286); ühelgi isikul ei esinenud ravi viroloogilist ebaõnnestumist.

SVR12 määr oli 97,2% (138/142) samaaegse HCV/HIV-1 infektsiooniga isikutel ja 95,1% (137/144) HCV monoinfektsiooniga isikutel.

Tabel 12. Maviret'iga läbi viidud kliiniline uuring ägeda HCV genotüüpide 1, 2, 3 või 4 infektsiooniga isikutel

Genotüüp (GT)	Kliiniline uuring	Kokkuvõtte uuringu ülesehitusest
GT1-4	M20-350 ^a	Maviret 8 nädala jooksul (n = 286)

a. M20-350 hõlmas 142 samaaegse HIV-1 infektsiooniga isikut.

Seerumi HCV RNA väärtusi mõõdeti kliinilise uuringu käigus kas Roche COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV testiga (versioon 2.0) või Roche Cobas 6800 testiga, mille mõlema kvantifitseerimise alumine piir (LLOQ) on 15 IU/mL. SVR12, mis on määratletud kui HCV RNA väärtus alla LLOQ 12 nädalat pärast ravi lõpetamist, oli peamine tulemusnäitaja HCV paranemismäära hindamiseks.

Eakad

Uuring hõlmas 16 isikut vanuses ≥ 65 aastat ja vanemad (5,6% isikute koguarvust). Ravivastuse määrad, mida täheldati ≥ 65 -aastastel isikutel, olid sarnased <65 -aastastel täheldatuga.

Lapsed

Krooniline HCV-infektsioon

Maviret'i efektiivsust, ohutust ja farmakokineetikat kroonilise HCV-infektsiooniga lastel vanuses 3 kuni < 18 aastat näidati avatud uuringus, mis koosnes kahest osast, uuringu DORA 1. ja 2. osast.

DORA 1. osas hinnati Maviret'i 300 mg/120 mg (kolm 100 mg/40 mg õhukese polümeerikattega tabletti) ohutust ja efektiivsust 8 või 16 nädala jooksul 47 noorukil vanuses 12 kuni < 18 aastat. Vanuse mediaan oli 14 aastat (vahemik: 12 kuni 17), 79%-l oli HCV genotüüp 1, 6%-l oli HCV genotüüp 2, 9%-l oli HCV genotüüp 3, 6%-l oli HCV genotüüp 4; 55% olid naissoost; 11% olid mustanahalised; 77% ei olnud varem HCV ravi saanud; 23% olid saanud eelnevalt ravi interferooniga; 4%-l oli samaaegne HIV infektsioon; ühelgi patsiendil ei olnud maksatsirroosi; keskmine kehakaal oli 59 kg (vahemik: 32 kuni 109 kg).

DORA 1. osas oli üldine SVR12 määr 100% (47/47). Ühelgi patsiendil ei esinenud viroloogilist ebaõnnestumist.

DORA 2. osas hinnati Maviret'i graanulite kaalupõhise annustamise ohutust ja efektiivsust 8, 12 või 16 nädala jooksul 80 lapsel vanuses 3 kuni < 12 aastat. Väiksema algannuse said 18 uuritavat ja lõpliku soovitatud annuse said 62 uuritavat. Vanuse mediaan oli 7 aastat (vahemik: 3 kuni 11), 73%-l oli HCV genotüüp 1, 3%-l oli HCV genotüüp 2, 23%-l oli HCV genotüüp 3, 3%-l oli HCV

genotüüp 4; 55% olid naissoost; 6% olid mustanahalised; 97,5% ei olnud varem HCV ravi saanud; 2,5% olid saanud eelnevalt ravi interferooniga; 1%-l oli samaaegne HIV infektsioon; ühelgi patsiendil ei olnud maksatsirroosi; keskmine kehakaal oli 26 kg (vahemik: 13 kuni 44).

DORA 2. osas oli lõpliku soovitatud annuse saanud isikute üldine SVR12 määr 98,4% (61/62). Ühelgi isikul, kes võttis lõplikku soovitatud annust, ei esinenud viroloogilist ebaõnnestumist. Ühel 9-aastaselt HCV GT3b infektsiooniga lapsel, kes oli saanud väiksema algannuse, esines viroloogiline ebaõnnestumine. Lapsel olid uuringu alguses K30R ja V31M ning relapsi ajal ravitekkene Y93H NS5A-s; uuringu alguses esinevaid ega ravitekkeseid NS3 asendusi ei tuvastatud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Maviret'i komponentide farmakokineetilised omadused on esitatud tabelis 13.

Tabel 13. Maviret'i komponentide farmakokineetilised omadused tervetel uuritavatel

	Glekapreviir	Pibrentasviir
Imendumine		
T _{max} (h) ^a tablettide korral	5,0	5,0
T _{max} (h) ^a graanulite korral	3,0...4,0	3,0...5,0
Toidu mõju (võrreldes paastuga) ^b täiskasvanute tablettide korral	↑ 83...163%	↑ 40...53%
Toidu mõju (võrreldes paastuga) ^b graanulite korral	↑ 131...168%	↑ 56...115%
Jaotumine		
Inimese plasmavalkudega seonduv %	97,5	> 99,9
Vere/plasma suhe	0,57	0,62
Biotransformatsioon		
Biotransformatsioon	Sekundaarne	puudub
Eritumine		
Peamine eritumistee	Eritumine sapiga	Eritumine sapiga
t _{1/2} (h) tasakaaluseisundis	6...9	23...29
Uriiniga erituv % annusest ^c	0,7	0
Roojaga erituv % annusest ^c	92,1 ^d	96,6
Transport		
Transportvalkude substraat	P-gp, BCRP ja OATP1B1/3	P-gp ja ei saa välistada BCRP

a. T_{max} mediaan pärast glekapreviiri ja pibrentasviiri ühekordsete annuste manustamist tervetele isikutele.

b. Keskmine süsteemne ekspositsioon manustamisel koos mõõduka kuni suure rasvasisaldusega einega.

c. [¹⁴C]glekapreviiri või [¹⁴C]pibrentasviiri ühekordsete annuste manustamine massi-tasakaalu uuringutes.

d. Oksüdatiivsed metaboliidid või nende kõrvalsaadused moodustasid 26% radioaktiivsest annusest. Glekapreviiri metaboliite plasmas ei leitud.

Pärast 3-päevast monoterapiat kas ainult glekapreviiriga 300 mg ööpäevas (N = 6) või ainult pibrentasviiriga 120 mg ööpäevas (N = 8) olid geomeetrilised keskmised AUC₂₄ väärtused kroonilise C-hepatiidi infektsiooniga, ilma maksatsirroosita patsientidel glekapreviiri puhul 13 600 nanogrammi·h/ml ja pibrentasviiri puhul 459 nanogrammi·h/ml. Farmakokineetiliste näitajate hindamine populatsiooni farmakokineetika mudelitel on olemuselt ebatäpne tulenevalt annuse mittelineaarsusest ja glekapreviiri ning pibrentasviiri ristuvatest koostoimetest. Maviret'i populatsiooni farmakokineetika mudeli alusel kroonilise C-hepatiidiga patsientidel olid glekapreviiri ja pibrentasviiri tasakaaluseisundi AUC₂₄ väärtused ilma maksatsirroosita patsientidel vastavalt 4800 ja 1430 nanogrammi·h/ml (N = 1804) ja maksatsirroosiga patsientidel vastavalt 10 500 ja

1530 nanogrammi·h/ml (N = 280). Võrreldes tervete isikutega (N = 230) olid ilma maksatsirroosita HCV-infektsiooniga patsientide populatsiooni näitajad glekapreviiri AUC_{24, ss} puhul sarnased (erinevus 10%) ja pibrentasviiri puhul 34% madalamad.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Glekapreviiri AUC suurenes rohkem kui annusega proportsionaalselt (1200 mg üks kord ööpäevas andis 516 korda suurema ekspositsiooni võrreldes annusega 200 mg üks kord ööpäevas), mis võib olla seotud sisse- ja väljavoolu transporterite küllastumisega.

Pibrentasviiri AUC suurenes rohkem kui annusega proportsionaalselt annustes kuni 120 mg (120 mg üks kord ööpäevas andis 10 korda suurema ekspositsiooni võrreldes annusega 30 mg üks kord ööpäevas), kuid ≥ 120 mg annuste puhul oli farmakokineetika lineaarne. Mittelineaarne ekspositsiooni suurenemine < 120 mg annuste puhul võib olla seotud väljavoolu transporterite küllastumisega.

Pibrentasviiri biosaadavus manustamisel koos glekapreviiriga on 3-kordne võrreldes ainult pibrentasviiri manustamisega. Koos pibrentasviiriga manustamine mõjutab glekapreviiri vähemal määral.

Farmakokineetika patsientide erirühmades

Rass/etniline kuuluvus

Maviret'i annuse kohandamine rassi või etnilise kuuluvuse alusel ei ole vajalik.

Sugu

Maviret'i annuse kohandamine soo alusel ei ole vajalik.

Eakad

Eakatel patsientidel ei ole vaja Maviret'i annust kohandada. Populatsiooni farmakokineetika analüüs kroonilise HCV-infektsiooniga isikutel näitas, et kogu analüüsitud vanusevahemiku ulatuses (12 kuni 88 aastat) ei olnud vanusel olulist mõju glekapreviiri ja pibrentasviiri ekspositsioonidele.

Lapsed

Soovitavates annustes vastavalt patsiendi kehakaalule jäi glekapreviiri ja pibrentasviiri ekspositsioon kroonilise HCV-infektsiooniga lastel vanuses 3 kuni < 12 aastat efektiivsesse ekspositsioonivahemikku, mis saadi II ja III faasi uuringutes kroonilise HCV-infektsiooniga täiskasvanutel. Lastele vanuses 12 kuni < 18 aastat või kehakaaluga üle 45 kg on Maviret saadaval tabletina. Graanuleid ei ole üle 12-aastastel lastel uuritud. Tabletid ja graanulid ei ole omavahel asendatavad.

Ägeda HCV-infektsiooniga lastel ja kroonilise HCV-infektsiooniga lastel ei ole oodata kliiniliselt olulisi erinevusi Maviret'i ekspositsioonis.

Glekapreviiri ja pibrentasviiri farmakokineetika lastel < 3 aasta või kehakaaluga alla 12 kg ei ole tõestatud.

Neerukahjustus

Glekapreviiri ja pibrentasviiri AUC väärtused suurenesid $\leq 56\%$ ilma HCV-infektsioonita kerge, mõõduka, raske või lõppstaadiumi (dialüüsi mittesaavatel) neerukahjustusega isikutel, võrreldes normaalse neerufunktsiooniga isikutega. Glekapreviiri ja pibrentasviiri AUC väärtused olid sarnased dialüüsi saavatel ja dialüüsi mittesaavatel (erinevus $\leq 18\%$) dialüüsist sõltuvatel ilma HCV-infektsioonita isikutel. Populatsiooni farmakokineetika analüüsis kroonilise HCV-infektsiooniga isikutel täheldati lõppstaadiumi neeruhaigusega, dialüüsi saavatel ja mittesaavatel isikutel 86% kõrgemat glekapreviiri ja 54% kõrgemat pibrentasviiri AUC-d võrreldes normaalse neerufunktsiooniga isikutega. Seondumata kontsentratsioonidega arvestamisel võib eeldada veelgi ulatuslikumat suurenemist.

Üldiselt olid Maviret'i ekspositsioonide muutused kroonilise HCV-infektsiooniga neerukahjustusega dialüüsi saavatel ja dialüüsi mitte saavatel isikutel kliiniliselt mitteolulised.

Maksakahjustus

Võrreldes normaalse maksafunktsiooniga, ilma HCV-infektsioonita uuritavatega, oli glekapreviiri AUC kliinilise annuse kasutamisel Child-Pugh A korral 33% kõrgem, Child-Pugh B korral 100% kõrgem ja Child-Pugh C korral 11 korda kõrgem. Pibrentasviiri AUC oli Child-Pugh A korral sarnane, Child-Pugh B korral 26% kõrgem ja Child-Pugh C korral 114% kõrgem. Seondumata kontsentratsioonidega arvestamisel võib eeldada veelgi ulatuslikumat suurenemist.

Populatsiooni farmakokineetika analüüsis näidati, et pärast Maviret'i manustamist kompenseeritud maksatsirroosiga kroonilise HCV-infektsiooniga isikutele oli glekapreviiri kontsentratsioon plasmas ligikaudu 2-kordne ja pibrentasviiri kontsentratsioon plasmas sarnane kui ilma maksatsirroosita kroonilise HCV-infektsiooniga isikutel. Kroonilise C-hepatiidiga maksatsirroosiga ja ilma maksatsirroosita patsientidel täheldatud glekapreviiri plasmakontsentratsioonide erinevuse mehhanism on teadmata.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Glekapreviir ja pibrentasviir ei olnud genotoksilised terves reas läbiviidud *in vitro* või *in vivo* uuringutes, sh bakteriaalse mutageensuse test, kromosoomide aberratsiooni test inimese perifeerse vere lümfotsüütides ja *in vivo* näriliste pisituumade katsed. Glekapreviiri ja pibrentasviiri kartsinogeensust ei ole uuritud.

Närilistel ei täheldatud kuni suurima uuritud annuseni mingeid toimeid paaritumisele, emas- või isasloomade fertiilsusele või varajasele embrüonaalsele arengule. Süsteemsed ekspositsioonid (AUC) glekapreviirile ja pibrentasviirile olid vastavalt ligikaudu 63 ja 102 korda suuremad kui ekspositsioon inimesel pärast soovitatava annuse kasutamist.

Reproduktiooni loomkatsetes ei täheldatud kahjulikke toimeid arengule, kui Maviret'i komponente manustati eraldi organogeneesi perioodil ekspositsioonidel, mis olid kuni 53-kordsed (rotid; glekapreviir) või 51- ja 1,5-kordsed (vastavalt hiired ja küülikud; pibrentasviir) võrreldes ekspositsioonidega inimestel pärast Maviret'i soovitatava annuse kasutamist. Emaslooma toksilisus (isutus, väiksem kehakaal, väiksem kaaluüve) koos teatud lootetoksilisusega (implantatsioonijärgse kaotuse ja resorptsioonide sagenemine ja loote keskmise kehamassi vähenemine) välistas glekapreviiri mõju hindamise küülikutel kliiniliste ekspositsioonide juures. Kumbki komponent ei põhjustanud arenguhäireid näriliste peri-/postnataalse arengu uuringutes, milles emaslooma süsteemsed ekspositsioonid (AUC) glekapreviirile ja pibrentasviirile olid vastavalt ligikaudu 47- ja 74-kordsed võrreldes ekspositsiooniga inimesel pärast soovitatava annuse kasutamist. Muutumatu glekapreviir oli peamine komponent, mida leiti lakteerivate rottide piimas; see ei omanud mõju imetatavatele järglastele. Pibrentasviir oli ainus komponent, mida leiti lakteerivate rottide piimas; see ei omanud mõju imetatavatele järglastele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Graanuli tuum

Kopovidoon

Tokofersolaan

Propüleenglükoolmonokaprülaat

Kolloidne ränidioksiid

Naatriumkroskarmelloos (ainult glekapreviiri graanulites)

Naatriumstearüülfumaraat

Graanuli kate

Hüpromelloos (E464)

Laktoosmonohüdraat

Titaandioksiid

Makrogool

Punane raudoksiid (E172)

Kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Maviret'i kaetud graanulid on polüetüleentereftalaadist (PET)/alumiiniumist/polüetüleenist kilekotikestes, mis on pakendatud karpi. Ühes karbis on 28 kotikest.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/17/1213/003

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE / MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26. juuli 2017

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22. märts 2022

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel

<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE
EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI
PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE
KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Õhukese polümeerkattega tablettide ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
SAKSAMAA

või

AbbVie Logistics B.V
Zuiderzeelaan 53
8017 JV Zwolle
HOLLAND

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

Kaetud graanulite kotikeses ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Maviret 100 mg/40 mg õhukese polümeerikattega tabletid
glecaprevirum/pibrentasvirum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg glekapreviiri ja 40 mg pibrentasviiri.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisainfot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

õhukese polümeerikattega tabletid

84 (4 x 21) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1213/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

maviret 100 mg/40 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**SISEMINE KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Maviret 100 mg/40 mg õhukese polümeerikattega tabletid
glecaprevirum/pibrentasvirum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 100 mg glekapreviiri ja 40 mg pibrentasviiri.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Lisainfot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

õhukese polümeerikattega tabletid

21 õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

Võtke kõik ühes blistris olevad 3 tabletti korraga, üks kord ööpäevas koos toiduga

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/17/1213/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

maviret 100mg/40 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTER**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Maviret 100 mg/40 mg tabletid
glecaprevirum/pibrentasvirum

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

AbbVie (logo)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Maviret 50 mg/20 mg kaetud graanulid kotikeses
glecaprevirum/pibrentasvirum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks kotike sisaldab 50 mg glekapreviiri ja 20 mg pibrentasviiri.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi ja propüleenglükooli. Lisainfot vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

kaetud graanulid

28 kotikest

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/17/1213/003

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

maviret 50 mg/20 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

KOTIKE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Maviret 50 mg/20 mg kaetud graanulid kotikeses
glecaprevirum/pibrentasvirum
suukaudne

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

6. MUU

AbbVie (logo)

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Maviret 100 mg/40 mg õhukese polümeerikattega tabletid glekapreviir/pibrentasviir (*glecaprevirum/pibrentasvirum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Maviret ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Maviret'i võtmist
3. Kuidas Maviret'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Maviret'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Maviret ja milleks seda kasutatakse

Maviret on viirusvastane ravim, mida kasutatakse hiljuti saadud (ägeda) või pikaajalise (kroonilise) C-hepatiidi raviks täiskasvanutel ja lastel alates 3 aasta vanusest. C-hepatiit on C-hepatiidi viiruse poolt põhjustatud nakkushaigus, mis kahjustab maksa. See sisaldab toimeaineid glekapreviiri ja pibrentasviiri.

Maviret'i toimel peatub C-hepatiidi viiruse paljunemine ja uute rakkude nakatumine. See võimaldab infektsiooni organismist kõrvaldada.

2. Mida on vaja teada enne Maviret'i võtmist

Maviret'i ei tohi võtta:

- kui olete glekapreviiri, pibrentasviiri või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on mõni muu raske maksaprobleem, mis ei ole põhjustatud C-hepatiidist;
- kui te võtate mõnda järgmistest ravimitest:
 - atasanaviir (HIV infektsiooni raviks);
 - atorvastatiin või simvastatiin (vere kolesteroolitaseme langetamiseks);
 - karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, primidoon (tavaliselt kasutatakse epilepsia raviks);
 - dabigatraaneteksilaat (verehüüvete ennetamiseks);
 - etünüülöstradioli sisaldavad ravimid (nt rasestumisvastased vahendid, kaasa arvatud tuperõngad, transdermaalsed plaastrid ja tabletid);
 - rifampitsiin (infektsioonide raviks);
 - naistepuna ürt (*Hypericum perforatum*) (taimne ravim, mida kasutatakse kerge depressiooni raviks).

Ärge võtke Maviret'i, kui midagi eelnevast kehtib teie kohta. Kui te ei ole kindel, rääkige enne Maviret'i võtmist oma arsti või apteekriga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Rääkige oma arstile, kui teil on mõni järgmistest haigustest, sest teie arst võib soovida teid hoolikamalt jälgida:

- muud maksaprobleemid peale C-hepatiidi;
- käesolev või varasem B-hepatiidi viiruse infektsioon;
- teil on diabeet. Kui olete alustanud ravi Maviret'iga, võite vajada vere glükoosisisalduse põhjalikumalt jälgimist ja/või diabeediravi kohandamist. Mõnel diabeediga patsiendil on pärast ravi alustamist selliste ravimitega nagu Maviret tekkinud hüpoglükeemia (vere glükoosisisalduse vähenemine).

Vereanalüüsid

Teie arst teeb teile vereanalüüse enne ravi alustamist, ravi ajal ja pärast ravi Maviret'iga. See on vajalik, et arst saaks otsustada:

- kas te peate võtma Maviret'i ja kui kaua;
- kas teie ravi toimib ja te olete C-hepatiidi viirusest vabanenud.

Lapsed

Ärge andke seda ravimit alla 3-aastastele ega vähem kui 12 kg kaaluvatele lastele. Maviret'i kasutamist alla 3-aastastel ega alla 12 kg kaaluvatel lastel ei ole veel uuritud.

Muud ravimid ja Maviret

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate, olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Rääkige oma arstile või apteekrile enne kui alustate Maviret'i võtmist, kui te võtate ükskõik millist alljärgnevas tabelis loetletud ravimite. Võimalik, et arst peab muutma nende ravimite annuseid.

Ravimid, millest te peate rääkima oma arstile, enne kui hakkate võtma Maviret'i	
Ravim	Ravimi kasutamise eesmärk
tsüklosporiin, takroliimus	immuunsüsteemi pärssimiseks
darunaviir, efavirens, lopinaviir, ritonaviir	HIV infektsiooni raviks
digoksiin	südamehaiguste raviks
fluvastatiin, lovastatiin, pitavastatiin, pravastatiin, rosuvastatiin	vere kolesteroolitaseme langetamiseks
varfariin ja teised sarnased ravimid*	verehüüvete ärahoidmiseks

*Võimalik, et teie arst peab tegema teile sagedamini vereanalüüse, et kontrollida teie vere hüübimisvõimet.

Kui midagi eelnevast kehtib teie kohta (või te ei ole kindel), pidage enne Maviret'i võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Rasedus ja raseduse vältimine

Maviret'i toime raseduse ajal ei ole teada. Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arstiga, sest raseduse ajal ei ole soovitatav Maviret'i kasutada. Maviret'iga samal ajal ei tohi kasutada etüüülöstradiooli sisaldavaid rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Rääkige oma arstile enne Maviret'i võtmist, kui te toidate rinnaga last. On teadmata, kas Maviret'i kaks toimeainet imenduvad rinnapiima.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Maviret ei tohiks mõjutada teie autojuhtimise ja masinate või tööriistade käsitlemise võimet.

Maviret sisaldab laktoosi

Kui arst on teile öelnud, et te ei talu teatud suhkruid, peate te enne ravimi kasutamist konsulteerima arstiga.

Maviret sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes tablettis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Maviret'i võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Teie arst ütleb teile, kui kaua te peate Maviret'i võtma. Mavireti tabletid on mõeldud täiskasvanutele, lastele alates 12 aasta vanusest, või lastele kehakaaluga 45 kg ja rohkem. Maviret'i kaetud graanulid on ette nähtud lastele vanuses 3 kuni < 12 aastat ja kehakaaluga 12 kg kuni < 45 kg.

Kui palju ravimit võtta

Soovitav annus täiskasvanutel ja lastel alates 12 aasta vanusest, või lastel kehakaaluga vähemalt 45 kg, on kolm Maviret 100 mg/40 mg tabletti korraga, üks kord ööpäevas.

Ühes blistris on kolm tabletti, mis on ööpäevane annus.

Kuidas ravimit võtta

- Võtke tabletid koos toiduga.
- Neelake tabletid tervelt.
- Ärge närige, murdke ega purustage tablette, sest see võib mõjutada Maviret'i sisaldust teie veres.

Kui olete pärast Maviret'i võtmist oksendanud, siis võib see mõjutada Maviret'i sisaldust teie veres. See võib aga vähendada Maviret'i toimet.

- Kui te oksendasite **vähem kui 3 tundi** pärast Maviret'i võtmist, siis võtke veel üks annus.
- Kui te oksendasite **rohkem kui 3 tundi** pärast Maviret'i võtmist, siis te ei pea võtma veel ühte annust enne, kui on plaanipärane aeg võtta järgmine annus.

Kui te võtate Maviret'i rohkem, kui ette nähtud

Kui te olete võtnud kogemata soovitatavast suurema annuse, võtke ühendust oma arstiga või minge kohe lähimasse haiglasse. Võtke ravimipakend endaga kaasa, et saaksite arstile näidata, mis ravimit te võtsite.

Kui te unustate Maviret'i võtta

On tähtis, et teil ei jääks selle ravimi annus võtmata.

Kui teil siiski jäi annus võtmata, siis arvestage välja, kui palju aega on möödunud sellest, kui te pidite oma Maviret'i annuse võtma:

- kui te märkate seda **18 tunni jooksul** alates tavapärasest Maviret'i võtmise ajast, siis võtke annus sisse niipea kui võimalik. Seejärel võtke järgmine annus tavalisel ajal.
- kui te märkate seda siis, kui tavapärasest Maviret'i võtmise ajast on möödunud **18 tundi või rohkem**, siis oodake ja võtke järgmine annus tavalisel ajal. Ärge võtke kahekordset annust, kui unustasite tabletti võtta.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Rääkige oma arstile või apteekrile, kui te märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest:

Väga sage: võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st

- suur väsimustunne (väsimus);
- peavalu.

Sage: võib esineda kuni 1 inimesel 10-st

- iiveldus;
- kõhulahtisus;
- nõrkustunne või energiapuudus (asteenia);
- maksafunktsiooni laboratoorsete analüüside tulemuste tõus (bilirubiin).

Aeg-ajalt: võib esineda kuni 1 inimesel 100-st

- näo, huulte, keele, kõri, kõhu, käsivarte või jalgade turse.

Teadmata: ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

- sügelus.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada **riikliku teavitussüsteemi** (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Maviret'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blistril pärast „EXP“.

Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Maviret sisaldab

- Toimeained on glekapreviir ja pibrentasviir. Üks tablett sisaldab 100 mg glekapreviiri ja 40 mg pibrentasviiri.
- Teised koostisosad on:
 - Tableti tuum: kopovidoon (tüüp K 28), E-vitamiini polüetüleenglükoolisuktsinaat, veevaba kolloidne ränidioksiid, propüleenglükoolmonokaprülaad (tüüp II), naatriumkroskarmelloos, naatriumstearüülfumaraat.
 - Tableti kate: hüpromelloos (E464), laktoosmonohüdraat, titaandioksiid, makrogool 3350, punane raudoksiid (E172).

Maviret sisaldab laktoosi ja naatriumi. Vt lõik 2.

Kuidas Maviret välja näeb ja pakendi sisu

Maviret tabletid on roosad piklikud mõlemalt küljelt kumerad (kaksikkumerad) õhukese polümeerikattega tabletid mõõtudega 18,8 mm x 10,0 mm, mille ühel küljel on pime trükk „NXT“.

Maviret tabletid on pakendatud fooliumblistritesse, igas blistris on 3 tabletti. Maviret on saadaval pakendites, mis sisaldavad 84 tabletti neljas karbis, igas karbis on 21 õhukese polümeerikattega tabletti.

Müügiloa hoidja

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

Tootja

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

või

AbbVie Logistics B.V
Zuiderzeelaan 53
8017 JV Zwolle
Holland

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АБВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Danmark

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

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Ελλάδα

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

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
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

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Käesoleva infolehe kuulamiseks või selle <punktkirjas>, <suures kirjas> või <audio> koopia saamiseks pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Maviret 50 mg/20 mg kaetud graanulid kotikeses glekapreviir/pibrentasviir (*glecaprevirum/pibrentasvirum*)

Enne kui teie laps hakkab seda ravimit võtma, lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teie lapsele vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teie lapsele. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased teie lapse omadele.
- Kui teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Maviret ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada, enne kui teie laps hakkab kasutama Maviret'i
3. Kuidas Maviret'i võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Maviret'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave
7. Kasutusjuhend

1. Mis ravim on Maviret ja milleks seda kasutatakse

Maviret on viirusvastane ravim, mida kasutatakse hiljuti saadud (ägeda) või pikaajalise (kroonilise) C-hepatiidi raviks lastel alates 3 aasta vanusest. C-hepatiit on C-hepatiidi viiruse poolt põhjustatud nakkushaigus, mis kahjustab maksa. Maviret sisaldab toimeaineid glekapreviiri ja pibrentasviiri.

Maviret'i toimel peatub C-hepatiidi viiruse paljunemine ja uute rakkude nakatumine. See võimaldab infektsiooni organismist kõrvaldada.

2. Mida on vaja teada, enne kui teie laps hakkab kasutama Maviret'i

Maviret'i ei tohi anda

- kui teie laps on glekapreviiri, pibrentasviiri või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teie lapsel on mõni muu raske maksaprobleem, mis ei ole põhjustatud C-hepatiidist;
- kui teie laps võtab mõnda järgmistest ravimitest:
 - atasanaviir (HIV-infektsiooni raviks);
 - atorvastatiin või simvastatiin (vere kolesteroolitaseme langetamiseks);
 - karbamasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, primidoon (tavaliselt kasutatakse epilepsia raviks);
 - dabigatraaneteksilaat (verehüüvete ennetamiseks);
 - etüüülöstradiooli sisaldavad ravimid (nt rasestumisvastased vahendid, kaasa arvatud tuperõngad, transdermaalsed plaastrid ja tabletid);
 - rifampitsiin (infektsioonide raviks);
 - naistepuna ürt (*Hypericum perforatum*) (taimne ravim, mida kasutatakse kerge depressiooni raviks).

Maviret'i ei tohi lapsele anda, kui midagi eelnevast tema kohta kehtib. Kui te ei ole kindel, rääkige enne Maviret'i andmist oma lapse arsti või apteekriga.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Rääkige oma lapse arstile, kui tal on mõni järgmistest haigustest, sest arst võib soovida teie last hoolikamalt jälgida:

- muud maksaprobleemid peale C-hepatiidi;
- käesolev või varasem B-hepatiidi viiruse infektsioon;
- diabeet. Kui teie laps on alustanud ravi Maviret'iga, võib ta vajada vere glükoosisisalduse põhjalikumalt jälgimist ja/või diabeediravi kohandamist. Mõnel diabeediga patsiendil on pärast ravi alustamist selliste ravimitega nagu Maviret tekkinud vere glükoosisisalduse vähenemine (hüpoglükeemia).

Vereanalüüsid

Teie lapse arst teeb talle vereanalüüse enne ravi alustamist, ravi ajal ja pärast ravi Maviret'iga. See on vajalik, et arst saaks otsustada:

- kas teie laps peab võtma Maviret'i ja kui kaua;
- kas ravi toimib ja teie laps on C-hepatiidi viirusest vabanenud.

Alla 3-aastased lapsed

Ärge andke seda ravimit alla 3-aastastele ega vähem kui 12 kg kaaluvatele lastele. Maviret'i kasutamist alla 3-aastastel ega alla 12 kg kaaluvatel lastel ei ole veel uuritud.

Muud ravimid ja Maviret

Teatage oma lapse arstile või apteekrile, kui ta kasutab või on hiljuti kasutanud või kavatseb kasutada mis tahes muid ravimeid.

Rääkige oma lapse arstile või apteekrile enne kui alustate Maviret'i andmist, kui teie laps võtab ükskõik millist alljärgnevas tabelis loetletud ravimiteid. Võimalik, et arst peab muutma nende ravimite annuseid.

Ravimid, millest te peate rääkima oma lapse arstile, enne kui hakkate lapsele andma Maviret'i	
Ravim	Ravimi kasutamise eesmärk
tsüklosporiin, takroliimus	immuunsüsteemi pärssimiseks
darunaviir, efavirens, lopinaviir, ritonaviir	HIV-infektsiooni raviks
digoksiin	südamehaiguste raviks
fluvastatiin, lovastatiin, pitavastatiin, pravastatiin, rosuvastatiin	vere kolesteroolitaseme langetamiseks
varfariin ja teised sarnased ravimid*	verehüüvete ärahoidmiseks

*Võimalik, et teie lapse arst peab tegema talle sagedamini vereanalüüse, et kontrollida tema vere hüübimisvõimet.

Kui midagi eelnevast kehtib teie lapse kohta (või te ei ole kindel), pidage enne lapsele Maviret'i andmist nõu tema arsti või apteekriga.

Maviret sisaldab laktoosi

Kui arst on teile öelnud, et teie laps ei talu teatud suhkruid, peate te enne lapsele ravimi andmist konsulteerima arstiga.

Maviret sisaldab propüleenglükooli

Ravim sisaldab 4 mg propüleenglükooli ühes kotikeses.

Maviret sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi ühes kotikeses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Maviret'i võtta

Andke seda ravimit lapsele alati täpselt nii, nagu lapse arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga. Maviret'i kaetud graanulid on ette nähtud lastele vanuses 3 kuni < 12 aastat ja kehakaaluga 12 kg kuni < 45 kg. Mavireti tabletid on mõeldud täiskasvanutele, lastele alates 12 aasta vanusest või 45 kg või rohkem kaaluvatele lastele.

Teie lapse arst ütleb teile, kui kaua teie laps peab Maviret'i võtma.

Kui palju ravimit võtta

Soovitatav annus lastele vanuses 3 kuni < 12 aastat sõltub nende kehakaalust, nagu on näidatud allolevas tabelis.

Lapse kaal (kg)	Kotikeste arv üks kord ööpäevas
12 kuni < 20 kg	3 kotikest
20 kuni < 30 kg	4 kotikest
30 kuni < 45 kg	5 kotikest

Laste puhul, kes kaaluvad 45 kg või rohkem, rääkige oma lapse arstiga Maviret'i tablettide andmisest.

Kuidas Maviret'i võtta

- Andke Maviret'i üks kord ööpäevas vahetult enne või pärast suupisteid või sööki.
- Segage kõik kotikeses olevad graanulid väikese koguse soovitatud toiduga ja neelake alla. Graanuleid ei tohi purustada ega närida. Soovitatud toitade loetelu leiate kasutusjuhendist.
- Ärge andke Maviret'i graanuleid toitmissondi kaudu.

Kui teie laps on pärast Maviret'i võtmist oksendanud, siis võib see mõjutada Maviret'i sisaldust tema veres. See võib aga vähendada Maviret'i toimet.

- Kui ta oksendas vähem kui 3 tundi pärast Maviret'i võtmist, siis andke talle veel üks annus.
- Kui ta oksendas rohkem kui 3 tundi pärast Maviret'i võtmist, siis te ei pea talle andma veel ühte annust enne, kui on plaanipärane aeg anda järgmine annus.

Kui ta võtab Maviret'i rohkem, kui ette nähtud

Kui teie laps on võtnud kogemata soovitatavast suurema annuse, võtke ühendust tema arstiga või minge kohe lähimasse haiglasse. Võtke ravimipakend kaasa, et saaksite arstile näidata, mis ravimit teie laps võttis.

Kui te unustate lapsele Maviret'i anda

On tähtis, et selle ravimi annus ei jääks võtmata.

Kui teie lapsel jäi siiski annus võtmata, siis arvutage, kui palju aega on sellest möödunud, kui ta pidi oma Maviret'i annuse võtma:

- kui te märkate seda 18 tunni jooksul alates lapse tavapärasest Maviret'i võtmise ajast, siis andke annus niipea kui võimalik. Seejärel andke järgmine annus tavalisel ajal.
- kui te märkate seda siis, kui lapse tavapärasest Maviret'i võtmise ajast on möödunud 18 tundi või rohkem, siis oodake ja andke järgmine annus tavalisel ajal. Ärge andke lapsele kahekordset annust, kui unustasite annuse anda.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Rääkige oma lapse arstile või apteekrile, kui te märkate mõnda järgmistest kõrvaltoimetest:

Väga sage: võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st

- suur väsimustunne (väsimus);
- peavalu.

Sage: võib esineda kuni 1 inimesel 10-st

- iiveldus;
- kõhulahtisus;
- nõrkustunne või energiapuudus (asteenia);
- maksafunktsiooni laboratoorsete analüüside tulemuste tõus (bilirubiin).

Aeg-ajalt: võib esineda kuni 1 inimesel 100-st

- näo, huulte, keele, kõri, kõhu, käsivarte või jalgade turse.

Teadmata: esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

- sügelus.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teie lapsel tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma lapse arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Maviret'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja kotikesel pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Maviret sisaldab

- Toimeained on glekapreviir ja pibrentasviir. Üks kotike sisaldab 50 mg glekapreviiri ja 20 mg pibrentasviiri.
- Teised koostisosad on: kopovidoon, tokofersolaan, propüleenglükoolmonokaprülaad, kolloidne ränidioksiid, naatriumkroskarmelloos (ainult glekapreviiri graanulites), naatriumstearüülfumaraat, hüpromelloos (E464), laktoosmonohüdraat, titaandioksiid, makrogool, punane raudoksiid (E172), kollane raudoksiid (E172)

Maviret sisaldab laktoosi, propüleenglükooli ja naatriumit. Vt lõik 2.

Kuidas Maviret välja näeb ja pakendi sisu

Maviret'i kaetud graanulid on polüestrist/alumiiniumist/polüetüleenist kilekotikestes, mis on pakendatud karpi. Ühes karbis on 28 kotikest. Kotike sisaldab roosasid ja kollaseid graanuleid.

Müügiloa hoidja

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksamaa

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АБВИ ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Danmark

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

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 21220174

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Ελλάδα

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

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

España

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

Polska

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor
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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Infolehe kuulamiseks või selle <punktkirjas>, <suures kirjas> või <audio-> koopia saamiseks pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

7. Kasutusjuhend

Enne kui alustate Maviret'i graanulite (kotikestes) kasutamist, palun lugege läbi kogu lõik 7.

Punkt 1. Võtke oma lapse arsti poolt soovitatud arv kotikesi

Lapse kaal (kg)	Kotikeste arv üks kord ööpäevas	Toidu kogus (ligikaudne)
12 kuni < 20 kg	3 kotikest	Umbes 1...2 tl (5...10 ml) punktis 2 loetletud soovitatud toitu
20 kuni < 30 kg	4 kotikest	
30 kuni < 45 kg	5 kotikest	

Laste puhul, kes kaaluvad 45 kg või rohkem, rääkige oma lapse arstiga Maviret'i tablettide andmisest. Ärge andke lapsele rohkem kui 5 kotikest.

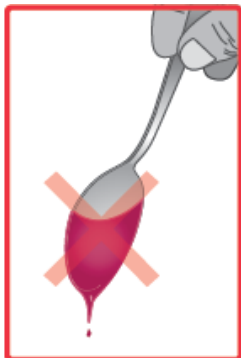
Punkt 2. Valige sobiv toit Maviret'i graanulitega segamiseks

Sobiv toit peaks lusika külge kinni jääma. See peab olema pehme, väikese veesisaldusega ja närimata allaneelatav.

Soovitatud toitide näited:

- ✓ kreeka jogurt
- ✓ pehme/toorjuust
- ✓ maapähklivõi
- ✓ šokolaadi-sarapuupähklimääre
- ✓ paks moos
- ✓ muu lusika külge kinni jääv toit

Märkus: lisaks graanulite segamiseks kasutatavale toidule tuleb Maviret'i võtta kas söögi ajal või vahetult pärast sööki või suupisteid. Graanulite segamiseks kasutatud toit ei asenda sööki ega suupisteid, millega koos Maviret'i võtta tuleb. **Ärge** kasutage toitu, kui see lusikalt maha tilgub, kuna ravim võib kiiresti lahustuda, olla maitsetult mõru ja vähem efektiivne. **Ärge** kasutage toitu, mille vastu teie laps on allergiline.



Näiteid toitudest, mida **mitte** kasutada:

- ✗ vedel või vesine toit
- ✗ õunakaste
- ✗ kuumutatud või külmutatud toit või vedelik
- ✗ leib või muu närimist nõudev toit
- ✗ muu jogurt kui kreeka jogurt
- ✗ beebitoit
- ✗ toit, mis tilgub lusikalt maha

Sobivate toitude kohta lisateabe saamiseks pöörduge oma lapse arsti või apteekri poole.

Punkt 3. Pange valmis kõik vajalik



Pange puhtale pinnale valmis järgmised esemed:

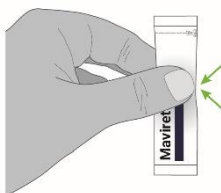
- karp kotikestega
- pehme toit
- kauss segamiseks
- teelusikas
- käärid



Punkt 4. Mõõtke vajalik toidukogus

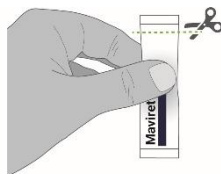
- Pange kaussi väike kogus (1...2 tl või 5...10 ml) pehmet toitu.
- Kotikeses olevad graanulid on väga väikesed, seetõttu on lihtsam kõigepealt toit kaussi panna ja siis graanulid toidule lisada.

Punkt 5. Valmistage ette kotike



- Ülemise otsa tuvastamiseks leidke kotikesel punktiirjoon.
- Hoidke kotikest püsti ja koputage vastu kotikese ülaosa. Koputage, kuni kõik kotikeses olevad graanulid langevad koti põhja.
- Kompige kotikese ülemist osa põhjalikult, veendumaks, et kõik graanulid on põhjas.

Punkt 6. Lõigake kotike lahti



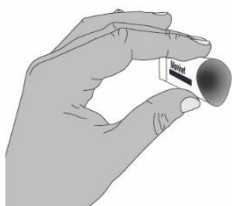
- Pigistage kotikest keskel, graanulitest ülaltpoolt.
- Lõigake kääridega kotikese ülaosa täielikult ära.

Olge hoolikas: graanulid on väga väikesed ja võivad kergesti välja pudeneda.



Punkt 7. Valage kotike tühjaks

- Veenduge, et kotike on täielikult avatud.
- Valage kotikesest kõik graanulid (roosad ja kollased) ettevaatlikult toidukaussi.
- Kõigi graanulite välja saamiseks koputage kotikest.
- Korrake seda iga teie lapse ööpäevase annuse jaoks vajaliku kotikesega.



Punkt 8. Kontrollige kotikest

Vaadake igasse kotikesse ja veenduge, et nende sisse ei oleks jäänud graanuleid.

Ärge jätke graanuleid kotikesse, kuna ravim ei toimi nii hästi, kui ei võeta kogu annust.



Punkt 9. Segage

- Kasutades teelusikat, segage graanulid ettevaatlikult toiduga.
- **Ärge** purustage graanuleid. Kui graanulid purustada, on need mõru maitsega.
- **Ärge** jätke segu seisma, vaid andke see kohe lapsele.

Kui seda ei anta 5 minuti jooksul, võib segu olla mõru maitsega.

Kui seda ei anta 15 minuti jooksul, võib ravim olla vähem efektiivne. Visake minema ja alustage uuesti.



Punkt 10. Andke lapsele ravimit

- Võtke teelusikaga väike kogus segu.
- Veenduge, et laps neelaks segu närimata alla.
- Korrake, kuni laps on kogu segu ära söönud.
- Kui graanuleid on alles, lisage veel toitu ja segage. Seejärel lõpetage annustamine.
- Veenduge, et laps võtaks kogu ravimiannuse.

⚠ Kui teie laps jätab annuse vahele, vt lisateavet lõik 3 „Kuidas Maviret'i võtta“.



Punkt 11. Veenduge, et homne annus on olemas

Veenduge, et lapse järgmise Maviret'i annuse jaoks oleks piisavalt kotikesi.

Kotikeste asendamiseks või uue retsepti saamiseks pöörduge oma lapse arsti või apteekri poole.