

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Maviret 100 mg/40 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Maviret on tarkoitettu kroonisen hepatiitti C -virusinfektion (HCV) hoitoon aikuisille ja 3-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

Aikuiset, 12-vuotiaat ja sitä vanhemmat nuoret tai vähintään 45 kg painavat lapset

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

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

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

Genotyyppi	Hoidon suosituskesto	
	Ei kirroosia	Kirroosi
GT 1, 2, 3, 4, 5, 6	8 viikkoa	8 viikkoa

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

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

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

Väliin jäänyt annos

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

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

Iäkkäät potilaat

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Maksa- tai munuaissiirteeseen saaneet potilaat

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

Potilaat, joilla on samanaikainen HIV-1-infektio

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

Pediatriset potilaat

Maviret-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 3 vuoden ikäisten tai alle 12 kg painavien lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Maviret päällystetyt rakeet -lääkemuoto on tarkoitettu 3 – < 12-vuotiaille lapsille, jotka painavat 12 kg – < 45 kg. Katso Maviret päällystettyjen rakeiden valmisteyhteenvedosta lapsen painoon perustuvat annostusohjeet. Koska valmisteen eri lääkemuojojen farmakokineettiset profiilit poikkeavat toisistaan, tabletit ja päällystetyt rakeet eivät ole keskenään vaihdettavissa. Siksi hoitokuurin ajan on käytettävä samaa lääkemuojoa (ks. kohta 5.2).

Antotapa

Suun kautta.

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hepatiitti B -viruksen uudelleenaktivoituminen

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

Maksan vajaatoiminta

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

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

MAGELLAN-1- ja B16-439-tutkimuksissa arvioitiin potilaita, joilla oli genotyypin 1 infektiio (ja hyvin pientä määrää potilaita, joilla oli genotyypin 4 infektiio) ja joilla aiempi hoito lääkityksillä, jotka saattavat aiheuttaa resistenssiä glekapreviirille/pibrentasviirille, oli epäonnistunut (ks. kohta 5.1). Hoidon epäonnistumisriski oli odotusten mukaisesti suurin niillä, jotka olivat altistuneet molemmille lääkeryhmille. Resistenssialgoritmia, jolla voitaisiin ennustaa hoidon epäonnistumisriskiä lähtötason resistenssin perusteella, ei ole laadittu. Kumuloituvaa resistenssiä kahdelle lääkeryhmälle oli MAGELLAN-1-tutkimuksessa yleistasoinen löydös potilailla, joilla uusintahoidoiksi glekapreviirilla/pibrentasviirilla epäonnistui. Uusintahoidosta ei ole tietoja potilailta, joilla on genotyypin 2, 3, 5 tai 6 infektiio. Maviret-hoitoa ei suositella uusintahoidoksi potilaille, jotka ovat altistuneet aiemmin NS3/4A-estäjille ja/tai NS5A:n estäjille

Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa

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

Käyttö diabetespotilailla

Diabetespotilaiden glukoositasapaino saattaa parantua sen jälkeen, kun hepatiitti C:tä on alettu hoitaa suoravaikutteisella viruslääkkeellä. Tämä voi aiheuttaa symptomaattista hypoglykemiaa. Niiden diabetespotilaiden, joille aloitetaan hoito suoravaikutteisella viruslääkkeellä, glukoosipitoisuutta on seurattava varsinkin kolmen ensimmäisen kuukauden aikana, ja heidän diabeteslääkitystään on tarvittaessa muutettava. Potilaan diabeteksen hoidosta vastaavalle lääkärille on ilmoitettava suoravaikutteisen viruslääkehoidon aloittamisesta.

Laktoosi

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

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Maviretin mahdollinen vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Glekapreviiri ja pibrentasviiri ovat P-glykoproteiinin (P-gp), rintasyövän resistenssiproteiinin (BCRP) ja orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidien (OATP) 1B1/3 estäjiä. Samanaikainen anto Maviretin kanssa voi suurentaa P-gp:n substraattilääkevalmisteiden (esim. dabigatraanieteksilatti, digoksiini), BCRP:n substraattilääkevalmisteiden (esim. rosuvastatiini) tai OATP1B1:n tai OATP1B3:n substraattilääkevalmisteiden (esim. atorvastatiini, lovastatiini, pravastatiini, rosuvastatiini, simvastatiini) pitoisuuksia plasmassa. Katso taulukosta 3 tarkat ohjeet yhteisvaikutuksista herkkien P-gp:n, BCRP:n ja OATP1B1/3:n substraattien kanssa. Muita P-gp:n, BCRP:n tai OATP1B1/3:n substraatteja käytettäessä annosmuutos voi olla tarpeen.

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

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

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

K-vitamiiniantagonistihoidoa saavat potilaat

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

Muiden lääkevalmisteiden mahdollinen vaikutus Maviretiin

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

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

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

Glekapreviiri ja pibrentasviiri ovat P-gp- ja/tai BCRP-ulosvirtausproteiinien substraatteja.

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

Tiedossa olevat ja muut mahdolliset lääkeyhteisvaikutukset

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

Taulukko 3: Yhteisvaikutukset Maviretin ja muiden lääkevalmisteiden välillä

Lääkevalmisteet terapia-alueen /mahdollisen yhteisvaikutusmekanismin mukaan luokiteltuina	Vaikutus lääkevalmisteen pitoisuuksiin	C_{max}	AUC	C_{min}	Kliinisiä huomioita
ANGIOTENSIINI II -RESEPTORIN SALPAAJAT					
Losartaani 50 mg kerta-annos	\uparrow losartaani	2,51 (2,00; 3,15)	1,56 (1,28; 1,89)	---	Annosta ei tarvitse muuttaa.
	\uparrow losartaani-karboksyylihappo	2,18 (1,88; 2,53)	\leftrightarrow	---	
Valsartaani 80 mg kerta-annos (OATP1B1/3-toiminnan esto)	\uparrow valsartaani	1,36 (1,17; 1,58)	1,31 (1,16; 1,49)	---	Annosta ei tarvitse muuttaa.

RYTMIHÄIRIÖLÄÄKKEET					
Digoksiini 0,5 mg kerta- annos (P-gp-toiminnan esto)	↑ digoksiini	1,72 (1,45; 2,04)	1,48 (1,40; 1,57)	---	Varovaisuutta ja digoksiinin hoito- pitoisuuksien seurantaa suositellaan.
ANTIKOAGULANTIT					
Dabigatraani- eteksilaatti 150 mg kerta- annos (P-gp-toiminnan esto)	↑ dabigatraani	2,05 (1,72; 2,44)	2,38 (2,11; 2,70)	---	Samanaikainen anto on vasta- aiheista (ks. kohta 4.3).
EPILEPSIALÄÄKKEET					
Karbamatsepiini 200 mg x 2 (P-gp/CYP3A- toiminnan induktio)	↓ glekapreviiri	0,33 (0,27; 0,41)	0,34 (0,28; 0,40)	---	Samanaikainen anto voi johtaa Maviretin hoito- vaikutuksen heikkenemiseen ja on vasta- aiheista (ks. kohta 4.3).
	↓ pibrentasviiri	0,50 (0,42; 0,59)	0,49 (0,43; 0,55)	---	
Fenytoiini, fenobarbitaali, primidoni	Ei tutkittu. Oletettavasti: ↓ glekapreviiri ja ↓ pibrentasviiri				
MYKOBAKTEERILÄÄKKEET					
Rifampisiini 600 mg kerta- annos (OATP1B1/3- toiminnan esto)	↑ glekapreviiri	6,52 (5,06; 8,41)	8,55 (7,01; 10,4)	---	Samanaikainen anto on vasta- aiheista (ks. kohta 4.3).
	↔ pibren- tasviiri	↔	↔	---	
Rifampisiini 600 mg x 1 ^a (P-gp/BCRP/ CYP3A-toiminnan induktio)	↓ glekapreviiri	0,14 (0,11; 0,19)	0,12 (0,09; 0,15)	---	
	↓ pibrentasviiri	0,17 (0,14; 0,20)	0,13 (0,11; 0,15)	---	
ETINYyliESTRADIOLIA SISÄLTÄVÄT VALMISTEET					
Etinyyliestradioli (EE)/norgestimaat- ti 35 µg/250 µg x 1	↑ EE	1,31 (1,24; 1,38)	1,28 (1,23; 1,32)	1,38 (1,25; 1,52)	Maviretin anto samanaikaisesti etinyyliestradiolia sisältävien valmisteiden kanssa on vasta- aiheista ALAT- arvon suurenemisriskin vuoksi (ks. kohta 4.3). Annosmuutoksia ei tarvita, jos ehkäisyvalmisteen progestiininä on levonorgestreeli,
	↑ norelgestro- miini	↔	1,44 (1,34; 1,54)	1,45 (1,33; 1,58)	
	↑ norgestreeli	1,54 (1,34; 1,76)	1,63 (1,50; 1,76)	1,75 (1,62; 1,89)	
EE/levonorgestree- li 20 µg/100 µg x 1	↑ EE	1,30 (1,18; 1,44)	1,40 (1,33; 1,48)	1,56 (1,41; 1,72)	
	↑ norgestreeli	1,37 (1,23; 1,52)	1,68 (1,57; 1,80)	1,77 (1,58; 1,98)	

					noretisteroni tai norgestimaatti.
ROHDOSVALMISTEET					
Mäkikuisma (<i>Hypericum perforatum</i>) (P-gp/CYP3A-toiminnan induktio)	Ei tutkittu. Oletettavasti: ↓ glekapreviiri ja ↓ pibrentasviiri				Samanaikainen anto voi johtaa Maviretin hoito-vaikutuksen heikkenemiseen ja on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
HIV-LÄÄKKEET					
Atatsanaviiri + ritonaviiri 300/100 mg x 1 ^b	↑ glekapreviiri	≥ 4,06 (3,15; 5,23)	≥ 6,53 (5,24; 8,14)	≥ 14,3 (9,85; 20,7)	Anto samanaikaisesti atatsanaviirin kanssa on vasta-aiheista ALAT-arvon suurenemisriskin vuoksi (ks. kohta 4.3).
	↑ pibrentasviiri	≥ 1,29 (1,15; 1,45)	≥ 1,64 (1,48; 1,82)	≥ 2,29 (1,95; 2,68)	
Darunaviiri + ritonaviiri 800/100 mg x 1	↑ glekapreviiri	3,09 (2,26; 4,20)	4,97 (3,62; 6,84)	8,24 (4,40; 15,4)	Samanaikainen anto darunaviirin kanssa ei ole suositeltavaa.
	↔ pibrentasviiri	↔	↔	1,66 (1,25; 2,21)	
Efavirensi/emtrisitabiini/tenofoviiri- idisoproksiili- fumaraatti 600/200/300 mg x 1	↑ tenofoviiri	↔	1,29 (1,23; 1,35)	1,38 (1,31; 1,46)	Samanaikainen anto efavirensin kanssa voi johtaa Maviretin hoito-vaikutuksen heikkenemiseen eikä ole suositeltavaa. Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia tenofoviiri- idisoproksiili- fumaraatin kanssa ei ole odotettavissa.
	Tässä tutkimuksessa efavirensin/emtrisitabiinin/tenofoviiri- idisoproksiili- fumaraatin vaikutusta glekapreviiriin ja pibrentasviiriin ei kvantifioitu suoraan, mutta glekapreviiri- ja pibrentasviiri- altistukset olivat merkitsevästi pienemmät kuin historiallisilla verrokeilla.				
Elvitegraviiri/kobisistaatti/emtrisitabiini/tenofoviiri- alafenamidi (Kobisistaatin aiheuttama P-gp-, BCRP- ja OATP-toiminnan esto, elvitegraviirin aiheuttama OATP-toiminnan esto)	↔ tenofoviiri	↔	↔	↔	Annosmuutosta ei tarvita.
	↑ glekapreviiri	2,50 (2,08; 3,00)	3,05 (2,55; 3,64)	4,58 (3,15; 6,65)	
	↑ pibrentasviiri	↔	1,57 (1,39; 1,76)	1,89 (1,63; 2,19)	
Lopinaviiri/ritonaviiri 400/100 mg x 2	↑ glekapreviiri	2,55 (1,84; 3,52)	4,38 (3,02; 6,36)	18,6 (10,4; 33,5)	Samanaikaista antoa ei suositella.

	↑ pibrentasviiri	1,40 (1,17; 1,67)	2,46 (2,07; 2,92)	5,24 (4,18; 6,58)	
Raltegraviiri 400 mg x 2 (UGT1A1- toiminnan esto)	↑ raltegraviiri	1,34 (0,89; 1,98)	1,47 (1,15; 1,87)	2,64 (1,42; 4,91)	Annosmuutosta ei tarvita.
HCV-VIRUSLÄÄKKEET					
Sofosbuviiri 400 mg kerta- annos (P-gp/BCRP- toiminnan esto)	↑ sofosbuviiri	1,66 (1,23; 2,22)	2,25 (1,86; 2,72)	---	Annosmuutosta ei tarvita.
	↑ GS-331007	↔	↔	1,85 (1,67; 2,04)	
	↔ glekapre- viiri	↔	↔	↔	
	↔ pibrentas- viiri	↔	↔	↔	
HMG-COA-REDUKTAASIN ESTÄJÄT					
Atorvastatiini 10 mg x 1 (OATP1B1/3-, P- gp-, BCRP-, CYP3A-toiminnan esto)	↑ atorvastatiini	22,0 (16,4; 29,5)	8,28 (6,06; 11,3)	---	Samanaikainen anto atorvastatiinin ja simvastatiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
Simvastatiini 5 mg x 1 (OATP1B1/3:n, P- gp:n, BCRP:n esto)	↑ simvastatiini	1,99 (1,60; 2,48)	2,32 (1,93; 2,79)	---	
	↑ simvastatiinihappo	10,7 (7,88; 14,6)	4,48 (3,11; 6,46)	---	
Lovastatiini 10 mg x 1 (OATP1B1/3:n, P- gp:n, BCRP:n esto)	↑ lovastatiini	↔	1,70 (1,40; 2,06)	---	Samanaikaista antoa ei suositella. Jos lovastatiinia käytetään, lovastatiiniannos ei saa olla yli 20 mg/vrk ja potilaan vointia on seurattava.
	↑ lovastatiinihappo	5,73 (4,65; 7,07)	4,10 (3,45; 4,87)	---	
Pravastatiini 10 mg x 1 (OATP1B1/3- toiminnan esto)	↑ pravastatiini	2,23 (1,87; 2,65)	2,30 (1,91; 2,76)	---	Varovaisuus on suositeltavaa. Pravastatiiniannos ei saa olla yli 20 mg/vrk eikä rosuvastatiiniannos saa olla yli 5 mg/vrk.
Rosuvastatiini 5 mg x 1 (OATP1B1/3-, BCRP-toiminnan esto)	↑ rosuvastatiini	5,62 (4,80; 6,59)	2,15 (1,88; 2,46)	---	
Fluvastatiini Pitavastatiini	Ei tutkittu. Oletettavasti: ↑ fluvastatiini ja ↑ pitavastatiini				Yhteisvaikutukset fluvastatiinin ja pitavastatiinin

					kanssa ovat todennäköisiä ja varovaisuus on suositeltavaa yhdistelmähoidon aikana. Statiinia on suositeltavaa käyttää pienellä annoksella suoravaikutteista viruslääkitystä aloitettaessa.
IMMUNOSUPPRESSANTIT					
Siklosporiini 100 mg kerta- annos	↑ glekapreviiri ^c	1,30 (0,95; 1,78)	1,37 (1,13; 1,66)	1,34 (1,12; 1,60)	Maviret- valmistetta ei suositella potilaille, joiden tarvitsema vakaa siklosporiiniannos on > 100 mg/vrk. Jos yhdistelmän käyttö on välttämätöntä, käyttöä voidaan harkita, jos hyödyt ylittävät riskit ja kliininen seuranta on tiivistä.
	↑ pibrentasviiri	↔	↔	1,26 (1,15; 1,37)	
Siklosporiini 400 mg kerta- annos	↑ glekapreviiri	4,51 (3,63; 6,05)	5,08 (4,11; 6,29)	---	Maviretin ja takrolimuusin yhdistelmä vaatii varovaisuutta. Takrolimuusi- altistuksen suureneminen on odotettavissa. Näin ollen takrolimuusin hoitopitoisuuksien seuranta on suositeltavaa ja takrolimuusin annosta muutetaan tämän mukaisesti.
	↑ pibrentasviiri	↔	1,93 (1,78; 2,09)	---	
Takrolimuusi 1 mg kerta-annos (CYP3A4:n ja P- gp:n esto)	↑ takrolimuusi	1,50 (1,24; 1,82)	1,45 (1,24; 1,70)	---	Annosmuutosta ei tarvita.
	↔ glekapreviiri	↔	↔	↔	
	↔ pibrentasviiri	↔	↔	↔	
PROTONIPUMPUN ESTÄJÄT					
Omepratsoli 20 mg x 1 (Mahalaukun pH suurenee)	↓ glekapreviiri	0,78 (0,60; 1,00)	0,71 (0,58; 0,86)	---	Annosmuutosta ei tarvita.
	↔ pibren- tasviiri	↔	↔	---	
Omepratsoli 40 mg x 1 (1 tunti ennen aamiaista)	↓ glekapreviiri	0,36 (0,21; 0,59)	0,49 (0,35; 0,68)	---	
	↔ pibrentasviiri	↔	↔	---	

Omepratsoli 40 mg x 1 (illalla ilman ruokaa)	↓ glekapreviiri	0,54 (0,44; 0,65)	0,51 (0,45; 0,59)	--	
	↔ pibrentasviiri	↔	↔	--	
K-VITAMIINIANTAGONISTIT					
K-vitamiini- antagonistit	Ei tutkittu.				INR-arvojen tiivis seuranta on suosi- teltavaa kaikkia K-vitamiini- antagonisteja käytettäessä. Tämä johtuu maksan toiminnan muuttumisesta Maviret-hoidon aikana.

- Rifampisiinin vaikutus glekapreviiriin ja pibrentasviiriin 24 tunnin kuluttua viimeisestä rifampisiiniannoksesta.
- Atatsanaviirin ja ritonaviirin vaikutus ensimmäiseen glekapreviiri- ja pibrentasviiriannokseen.
- HCV-positiivisilla siirteen saajilla, joilla siklosporiinin mediaaniannos oli 100 mg/vrk, todettiin 2,4-kertaisesti suuremmat glekapreviiri-altistukset kuin niillä, jotka eivät saaneet siklosporiinia.

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Maviret-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yhdistetyissä vaiheiden 2 ja 3 kliinisissä tutkimuksissa aikuispotilailla, joilla oli HCV-genotyypin 1, 2, 3, 4, 5 tai 6 aiheuttama infektio, yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia (ilmaantuvuus $\geq 10\%$) olivat päänsärky ja väsymys. Alle 0,1 %:lle Maviret-hoitoa saaneista tutkittavista kehittyi vakavia haittavaikutuksia (ohimenevä aivoverenkiertohäiriö). 0,1 % tutkittavista lopetti Maviret-hoidon pysyvästi haittavaikutusten vuoksi.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavia haittavaikutuksia todettiin vaiheen 2 ja 3 myyntilupatutkimuksissa Maviret-hoitoa 8, 12, tai 16 viikon ajan saaneilla aikuispotilailla, joilla oli HCV-infektio ja mahdollisesti kirroosi, tai myyntiluvan saamisen jälkeen. Haittavaikutukset luetellaan alla elinjärjestelmäluokan ja esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$) tai tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 4: Maviret-hoidon yhteydessä todetut haittavaikutukset

Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
<i>Immuunijärjestelmä</i>	
Melko harvinainen	angioedeema
<i>Hermosto</i>	
Hyvin yleinen	päänsärky
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
Yleinen	ripuli, pahoinvointi
<i>Iho ja ihonalainen kudus</i>	
Tuntematon	kutina
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
Hyvin yleinen	väsymys
Yleinen	voimattomuus
<i>Tutkimukset</i>	
Yleinen	kokonaisbilirubiinipitoisuuden suureneminen

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Haittavaikutukset vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaneilla tutkittavilla, mukaan lukien dialyysipotilailla

Maviret-hoidon turvallisuutta kroonista munuaistautia sairastaneilla aikuispotilailla (mukaan lukien dialyysipotilailla), joilla oli genotyypin 1, 2, 3, 4, 5 tai 6 krooninen HCV-infektio ja kompensoitunut maksatauti (ja mahdollisesti myös kirroosi), arvioitiin EXPEDITION-4-tutkimuksessa (n = 104) ja EXPEDITION-5-tutkimuksessa (n = 101). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaneilla tutkittavilla yleisimpiä haittavaikutuksia olivat kutina (17 %) ja väsymys (12 %) EXPEDITION-4-tutkimuksessa ja kutina (14,9 %) EXPEDITION-5-tutkimuksessa.

Haittavaikutukset maksa- tai munuaissiirteiden saaneilla potilailla

Maviret-valmisteen turvallisuutta arvioitiin 100:lla maksa- tai munuaissiirteiden saaneilla aikuispotilailla, joilla oli genotyypin 1, 2, 3, 4 tai 6 krooninen HCV-infektio mutta ei kirroosia

(MAGELLAN-2). Hoidon yleinen turvallisuusprofiili elinsiirteen saaneilla potilailla oli verrattavissa vaiheiden 2 ja 3 tutkimuksissa todettuun turvallisuusprofiiliin. Haittavaikutuksia, joita todettiin vähintään 5 %:lla Maviret-hoitoa 12 viikon ajan saaneista potilaista, olivat päänsärky (17 %), uupumus (16 %), pahoinvointi (8 %) ja kutina (7 %).

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

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

Pediatriset potilaat

Maviret-valmisteiden turvallisuus nuorten HCV GT1–6 -infektion hoidossa perustuu tietoihin vaiheen 2/3 avoimesta tutkimuksesta 47 tutkittavalla (ikä 12 – < 18 vuotta), jotka saivat Maviret-hoitoa 8–16 viikon ajan (DORA-tutkimus, osa 1). Havaitut haittavaikutukset olivat samankaltaisia kuin kliinisissä Maviret-tutkimuksissa aikuisilla havaitut.

Seerumin bilirubiinipitoisuuden suureneminen

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset viruslääkkeet, virukseen vaikuttavat lääkeaineet, ATC-koodi: J05AP57

Vaikutusmekanismi

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

Glekapreviiri

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

Pibrentasviiri

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

Antiviraalinen vaikutus

Glekapreviirin ja pibrentasviirin EC₅₀-arvot laboratorioikannoista saatuja täyspitkiä tai kimeerisiä, NS3- tai NS5A-entsyymiä koodaavia replikoneja kohtaan esitetään taulukossa 5.

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

HCV:n alatyyppe	Glekapreviirin EC₅₀, nM	Pibrentasviirin EC₅₀, nM
1a	0,85	0,0018
1b	0,94	0,0043
2a	2,2	0,0023
2b	4,6	0,0019
3a	1,9	0,0021
4a	2,8	0,0019
5a	Ei saatavilla	0,0014
6a	0,86	0,0028

Glekapreviirin tehoa *in vitro* arvioitiin myös biokemiallisessa tutkimuksessa, jossa IC₅₀-arvot olivat yhtä pienet eri genotyyppien kohdalla.

Glekapreviirin ja pibrentasviirin EC₅₀-arvot kliinisistä isolaateista saatuja kimeerisiä, NS3:a tai NS5A:ta koodaavia replikoneja kohtaan esitetään taulukossa 6.

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

HCV:n alatyyppi	Glekapreviiri		Pibrentasviiri	
	Kliinisten isolaattien määrä	EC ₅₀ -arvon mediaani, nM (vaihteluväli)	Kliinisten isolaattien määrä	EC ₅₀ -arvon mediaani, nM (vaihteluväli)
1a	11	0,08 (0,05–0,12)	11	0,0009 (0,0006–0,0017)
1b	9	0,29 (0,20–0,68)	8	0,0027 (0,0014–0,0035)
2a	4	1,6 (0,66–1,9)	6	0,0009 (0,0005–0,0019)
2b	4	2,2 (1,4–3,2)	11	0,0013 (0,0011–0,0019)
3a	2	2,3 (0,71–3,8)	14	0,0007 (0,0005–0,0017)
4a	6	0,41 (0,31–0,55)	8	0,0005 (0,0003–0,0013)
4b	Ei saatavilla	Ei saatavilla	3	0,0012 (0,0005–0,0018)
4d	3	0,17 (0,13–0,25)	7	0,0014 (0,0010–0,0018)
5a	1	0,12	1	0,0011
6a	Ei saatavilla	Ei saatavilla	3	0,0007 (0,0006–0,0010)
6e	Ei saatavilla	Ei saatavilla	1	0,0008
6p	Ei saatavilla	Ei saatavilla	1	0,0005

Resistenssi

Soluviljelmissä

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

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

NS5A:n estäjien lääkeryhmän kannalta merkittävät yksittäiset substituutiot NS5A:n kohdissa 24, 28, 30, 31, 58, 92 tai 93 eivät vaikuttaneet pibrentasviirin tehoon genotyypeissä 1–6. Nimenomaan genotyypin 3a kohdalla A30K tai Y93H eivät vaikuttaneet pibrentasviirin tehoon. Genotyypeissä 1a ja 3a todettiin joidenkin substituutioyhdistelmien (mm. yhdistelmän A30K+Y93H genotyypissä 3a) vähentävän herkkyttä pibrentasviirille. Genotyypin 3b replikonissa luontaiset K30- ja M31-polymorfismit NS5A:ssa vähensivät herkkyttä pibrentasviirille 24-kertaisesti suhteessa pibrentasviirin tehoon genotyypin 3a replikonissa.

Kliinisissä tutkimuksissa

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

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

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

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

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

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

Kun 113 tutkittavaa sai Maviret-hoitoa MAGELLAN-1-tutkimuksessa 12 tai 16 viikon ajan, hoito epäonnistui virologisesti 10 tutkittavalla. 10:stä genotyypin 1 infektiota sairastavasta tutkittavasta, joiden hoito epäonnistui virologisesti, 7:llä todettiin hoidon aikana ilmenneitä NS3:n substituutioita V36A/M, R155K/T, A156G/T/V tai D168A/T. Viidellä näistä 10 tutkittavasta oli NS3:ssa V36M-, Y56H-, R155K/T- ja D168A/E-substituutioiden yhdistelmiä lähtötilanteessa ja hoidon jälkeen. Kaikilla genotyypin 1 infektiota sairastavilla tutkittavilla, joiden hoito epäonnistui virologisesti, oli lähtötilanteessa vähintään yksi NS5A:n substituutioista L/M28M/T/V, Q30E/G/H/K/L/R tai L31M, P32-deleetio tai H58C/D tai Y93H; lisäksi 7 tutkittavalla todettiin hoidon epäonnistumishetkellä hoidon aikana ilmenneitä NS5A:n substituutioita M28A/G, P29Q/R, Q30K, H58D tai Y93H.

Kolmellatoista 177:sta kroonista HCV GT1 -infektiota sairastavasta tutkittavasta, jotka olivat saaneet aiempaa hoitoa NS5A:n estäjällä sekä SOF:illa ja joita hoidettiin Maviret-valmisteella B16-439 -tutkimuksessa 12 viikon ajan (9 tutkittavaa 13:sta) tai 16 viikon ajan (4 tutkittavaa 13:sta), hoito epäonnistui virologisesti. Kaikilla tutkittavilla, joiden hoito epäonnistui virologisesti, oli GT1a-infektio. Näiden 13:n virologisesti epäonnistuneen hoidon joukossa havaittiin epäonnistumishetkellä hoidon aikana ilmenneitä NS3:n substituutioita neljällä tutkittavalla: A156V (n = 2) tai R155W + A156G (n = 2); kolmella näistä neljästä tutkittavasta oli myös Q80K lähtötilanteessa ja epäonnistumishetkellä. Kahdellatoista 13:sta hoidon virologisesta epäonnistumisesta havaittiin lähtötilanteessa yksi tai useampi NS5A-polymorfia tunnusmerkillisissä aminohappokohdissa (M28V/T, Q30E/H/N/R, L31M/V, H58D, E62D/Q tai Y93H/N), ja kymmenelle 13:sta kehittyi hoidon epäonnistumishetkellä muita NS5A-substituutioita [M28A/S/T (n = 3), Q30N (n = 1), L31M/V (n = 2), P32del (n = 1), H58D (n = 4), E62D (n = 1)].

Lähtötilanteen HCV:n aminohappopolymorfismien vaikutus hoitovasteeseen

Poolatussa analyysissä, johon otetut aikuispotilaat joko eivät olleet saaneet aiempaa hoitoa tai olivat saaneet aiemmin peginterferonia, ribaviriinia ja/tai sofosbuviiria ja saivat Maviret-hoitoa vaiheen 2 ja 3 kliinisissä tutkimuksissa, selvitettiin lähtötilanteen polymorfismien yhteystä hoitotuloksiin ja

kuvattiin hoidon virologisen epäonnistumisen yhteydessä havaittuja substituutioita. Lähtötilanteen polymorfismien arvioinnissa käytettiin alatyypispesifistä viitesekvenssiä NS3:n aminohappokohdissa 155, 156 ja 168 ja NS5A:n aminohappokohdissa 24, 28, 30, 31, 58, 92 ja 93. Arviointi toteutettiin uuden polven sekvensoinnilla, ja havaitsemiskynnys oli 15 %. Lähtötilanteen NS3:n polymorfismeja todettiin 1,1 %:lla tutkittavista HCV-genotyypissä 1 (9/845), 0,8 %:lla genotyypissä 2 (3/398), 1,6 %:lla genotyypissä 3 (10/613), 1,2 %:lla genotyypissä 4 (2/164), 41,9 %:lla genotyypissä 5 (13/31) ja 2,9 %:lla genotyypissä 6 (1/34). Lähtötilanteen NS5A:n polymorfismeja todettiin 26,8 %:lla tutkittavista HCV-genotyypissä 1 (225/841), 79,8 %:lla genotyypissä 2 (331/415), 22,1 %:lla genotyypissä 3 (136/615), 49,7 %:lla genotyypissä 4 (80/161), 12,9 %:lla genotyypissä 5 (4/31) ja 54,1 %:lla genotyypissä 6 (20/37).

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

Genotyyppi 3: Suositushoitoa saaneilla tutkittavilla (n = 313) lähtötilanteen NS5A-polymorfismit (mm. Y93H) ja NS3-polymorfismit eivät vaikuttaneet oleellisesti hoitotuloksiin. Kaikki tutkittavat, joilla oli lähtötilanteessa NS5A:ssa Y93H (15/15), ja 77 % tutkittavista, joilla oli lähtötilanteessa NS5A:ssa A30K (17/22), saavuttivat SVR12-vasteen. Lähtötilanteessa A30K:n kokonaisprevalenssi oli 7,0 % ja Y93H:n kokonaisprevalenssi 4,8 %. Lähtötilanteen NS5A-polymorfismien vaikutuksen arviointia aiemmin hoitamattomilla kirroosipotilailla ja aiemmin hoidetuilla tutkittavilla rajoitti A30K:n pieni prevalenssi (3,0 %, 4/132) ja Y93H:n pieni prevalenssi (3,8 %, 5/132).

Ristiresistenssi

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

Kliininen teho ja turvallisuus

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

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

Genotyyppi (GT)	Kliininen tutkimus	Tutkimusasetelman tiivistelmä
Aiemmin hoitamattomat ja aiemmin hoidetut* tutkittavat, ei kirroosia		
GT1	ENDURANCE -1 ^a	Maviret 8 viikon ajan (n = 351) tai 12 viikon ajan (n = 352)
	SURVEYOR-1	Maviret 8 viikon ajan (n = 34)
GT2	ENDURANCE -2	Maviret (n = 202) tai lumelääke (n = 100) 12 viikon ajan
	SURVEYOR-2 ^b	Maviret 8 viikon ajan (n = 199) tai 12 viikon ajan (n = 25)
GT3	ENDURANCE -3	Maviret 8 viikon ajan (n = 157) tai 12 viikon ajan (n = 233) Sofosbuviiri + daklatasviiri 12 viikon ajan (n = 115)
	SURVEYOR-2	Maviret 8 viikon ajan (vain aiemmin hoitamattomat, n = 29) tai 12 viikon ajan (n = 76) tai 16 viikon ajan (vain aiemmin hoidetut, n = 22)
GT4, 5, 6	ENDURANCE	Maviret 12 viikon ajan (n = 121)

	-4	
	ENDURANCE-5,6	Maviret 8 viikon ajan (n = 75)
	SURVEYOR-1	Maviret 12 viikon ajan (n = 32)
	SURVEYOR-2 ^c	Maviret 8 viikon ajan (n = 58)
GT1-6	VOYAGE-1 ^f	Maviret 8 viikon ajan (genotyyppien 1, 2, 4, 5 ja 6 yhteydessä ja genotyypin 3 yhteydessä aiemmin hoitamattomilla) (n = 356) tai 16 viikon ajan (vain genotyypin 3 yhteydessä aiemmin hoidetuilla) (n = 6)
Aiemmin hoitamattomat ja aiemmin hoidetut* tutkittavat, joilla kirroosi		
GT1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION-1	Maviret 12 viikon ajan (n = 146)
GT3	SURVEYOR-2 ^d	Maviret 12 viikon ajan (vain aiemmin hoitamattomat, n = 64) tai 16 viikon ajan (vain aiemmin hoidetut, n = 51)
GT5, 6	ENDURANCE-5,6	Maviret 12 viikon ajan (n = 9)
GT1-6	VOYAGE-2 ^f	Maviret 12 viikon ajan (genotyyppien 1, 2, 4, 5 ja 6 yhteydessä ja genotyypin 3 yhteydessä aiemmin hoitamattomilla) (n = 157) tai 16 viikon ajan (vain genotyypin 3 yhteydessä aiemmin hoidetuilla) (n = 3)
GT1-6	EXPEDITION-8	Maviret 8 viikon ajan (n = 343) (vain aiemmin hoitamattomat)
Tutkittavat, joilla asteen 3b, 4 tai 5 krooninen munuaistauti ja mahdollisesti myös kirroosi		
GT1-6	EXPEDITION-4	Maviret 12 viikon ajan (n = 104)
GT1-6	EXPEDITION-5	Maviret 8 viikon ajan (n = 84) tai 12 viikon ajan (n = 13) tai 16 viikon ajan (n = 4)
NS5A:n estäjähoitoa ja/tai proteaasinstäjähoitoa saaneet tutkittavat, mahdollisesti myös kirroosi		
GT1, 4	MAGELLAN-1 ^e	Maviret 12 viikon ajan (n = 66) tai 16 viikon ajan (n = 47)
GT1	B16-439	Maviret 12 viikon ajan (n = 78) tai 16 viikon ajan (n=78) tai Maviret + RBV 12 viikon ajan (n = 21) ^g
Samanaikaista HCV/HIV-1-infektiota sairastavat tutkittavat, mahdollisesti myös kirroosi		
GT1-6	EXPEDITION-2	Maviret 8 viikon ajan (n = 137) tai 12 viikon ajan (n = 16)
Maksa- tai munuaissirteen saaneet potilaat		
GT1-6	MAGELLAN-2	Maviret 12 viikon ajan (n = 100)
Nuoret tutkittavat (12 – < 18 vuotta)		
GT1-6	DORA (osa 1) ^a	Maviret 8 viikon ajan (n = 44) tai 16 viikon ajan (n = 3)

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

a. ENDURANCE-1-tutkimuksessa oli mukana 33 tutkittavaa, joilla oli myös HIV-1-infektio. DORA-tutkimuksessa oli mukana 2 tutkittavaa, joilla oli myös HIV-1-infektio.

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

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

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

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

f. VOYAGE-1 ja VOYAGE-2 olivat alueellisia tutkimuksia Aasiassa.

g. Maviret-valmistetta ei suositella uusintahoidoksi potilaille, jotka ovat altistuneet aiemmin NS3/4A-estäjille ja/tai NS5A:n estäjille (ks. kohta 4.4).

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

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

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

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

	Genotyyppi 1	Genotyyppi 2	Genotyyppi 4	Genotyyppi 5	Genotyyppi 6
SVR12-vaste tutkittavilla, joilla ei ollut kirroosia					
8 viikkoa	99,2 % (470/474)	98,1 % (202/206)	95,2 % (59/62)	100 % (2/2)	92,3 % (12/13)
Tulos potilailla, jotka eivät saavuttaneet SVR12-vastetta					
Virologinen epäonnistuminen hoidon aikana	0,2 % (1/474)	0 % (0/206)	0 % (0/62)	0 % (0/2)	0 % (0/13)
Relapsi ^c	0 % (0/471)	1,0 % (2/204)	0 % (0/61)	0 % (0/2)	0 % (0/13)
Muu ^d	0,6 % (3/474)	1,0 % (2/206)	4,8 % (3/62)	0 % (0/2)	7,7 % (1/13)
SVR12-vaste kirroosipotilailla					
8 viikkoa	97,8 % (226/231)	100 % (26/26)	100 % (13/13)	100 % (1/1)	100 % (9/9)
12 viikkoa	96,8 % (30/31)	90,0 % (9/10)	100 % (8/8)	---	100 % (1/1)
Tulos potilailla, jotka eivät saavuttaneet SVR12-vastetta					
Virologinen epäonnistuminen hoidon aikana	0 % (0/262)	0 % (0/36)	0 % (0/21)	0 % (0/1)	0 % (0/10)
Relapsi ^c	0,4 % (1/256)	0 % (0/35)	0 % (0/20)	0 % (0/1)	0 % (0/10)
Muu ^d	1,9 % (5/262)	2,8 % (1/36)	0 % (0/21)	0 % (0/1)	0 % (0/10)

- a. Aiempaa hoitoa (peginterferoni-, ribaviriini- ja/tai sofosbuviirihoitoa) saaneiden tutkittavien prosenttiosuus oli genotyypin 1 kohdalla 26 %, genotyypin 2 kohdalla 14 %, genotyypin 4 kohdalla 24 %, genotyypin 5 kohdalla 0 % ja genotyypin 6 kohdalla 13 %. Genotyypin 5 tutkittavista yksikään ei ollut saanut aiempaa hoitoa, ja genotyypin 6 tutkittavista 3 oli saanut aiempaa hoitoa.
- b. Sisältää yhteensä 154 tutkittavaa, joilla oli samanaikainen HIV-1-infektio ja jotka saivat hoitoa suositusajan (ENDURANCE-1 ja EXPEDITION-2).
- c. Relapsi määriteltiin tilanteeksi, jossa HCV:n RNA-määrä saavutti tai ylitti kvantifiointirajan (LLOQ), vaikka henkilö oli suorittanut hoidon loppuun ja hänellä oli ollut vaste hoidon päättymishetkellä.
- d. Mukana tutkittavat, jotka lopettivat hoidon haittatapahtuman vuoksi, joiden seuranta epäonnistui tai jotka keskeyttivät osallistumisensa tutkimukseen.

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

Kliininen tutkimus tutkittavilla, joilla oli genotyypin 5 tai 6 infektio

ENDURANCE-5,6 oli avoin tutkimus, johon osallistuneilla 84 aikuisella tutkittavalla oli HCV-genotyypin 5 (N = 23) tai genotyypin 6 (N = 61) infektio. Mukana oli sekä aiemmin hoitamattomia tutkittavia että tutkittavia, jotka olivat saaneet aiemmin peginterferoni- (tai interferoni-) ja/tai ribaviriini- ja/tai sofosbuviirihoitoa. Tutkittaville, joilla ei ollut kirroosia, annettiin Maviret-hoitoa 8 viikon ajan, ja kompensoitunutta kirroosia sairastaville annettiin Maviret-hoitoa 12 viikon ajan. Hoidettujen 84 tutkittavan mediaani-ikä oli 59 vuotta (vaihteluväli 24–79). 27 %:lla oli HCV-genotyyppi 5 ja 73 %:lla HCV-genotyyppi 6. Tutkittavista 54 % oli naisia, 30 % oli valkoihoisia ja 68 % oli aasialaisia. 90 % ei ollut saanut aiempaa hoitoa HCV-infektioon. 11 %:lla oli kompensoitunut kirroosi.

Tutkituista yhteensä 97,6 % (82/84) saavutti SVR12-vasteen. SVR12-vasteen saavuttaneiden osuus oli 95,7 % (22/23) potilailla, joilla oli genotyypin 5 infektio, ja 98,4 % (60/61) potilailla, joilla oli genotyypin 6 infektio. Yhdellä aiemmin hoitamattomalla potilaalla, jolla oli genotyypin 5 infektio eikä kirroosia, todettiin relapsi. Yhdellä aiemmin hoitamattomalla potilaalla, jolla oli genotyypin 6 infektio ja kompensoitunut kirroosi, todettiin virologinen epäonnistuminen hoidon aikana.

Tutkittavat, joilla oli genotyypin 1, 2, 4, 5 tai 6 infektio ja kirroosi ja jotka saivat Maviret-valmistetta 8 viikon ajan

Kahdeksan viikkoa kestäneen Maviret-hoidon tehoa ja turvallisuutta arvioitiin yksiryhmäisessä, avoimessa tutkimuksessa (EXPEDITION-8) aiemmin hoitamattomilla aikuisilla tutkittavilla, joilla oli genotyypin 1, 2, 4, 5 tai 6 infektio ja kompensoitunut kirroosi.

Hoidettujen 280 tutkittavan mediaani-ikä oli 60 vuotta (vaihteluväli: 34–88). 81,8 %:lla oli HCV-genotyyppi 1, 10 %:lla HCV-genotyyppi 2, 4,6 %:lla HCV-genotyyppi 4, 0,4 %:lla HCV-genotyyppi 5 ja 3,2 %:lla HCV-genotyyppi 6. 60 % oli miehiä ja 9,6 % oli mustaihoisia.

Tutkituista yhteensä 98,2 % (275/280) saavutti SVR12-vasteen. Yhtään hoidon virologista epäonnistumista ei todettu.

Tutkittavat, joilla oli genotyypin 3 infektio

Maviret-hoidon teho kroonista genotyypin 3 hepatiitti C -infektiota sairastavilla tutkittavilla, jotka eivät olleet saaneet aiempaa hoitoa tai joita oli hoidettu aiemmin peginterferonin, ribaviriinin ja/tai sofosbuviirin yhdistelmällä, osoitettiin kliinisessä ENDURANCE-3-tutkimuksessa (aiemmin hoitamattomat aikuiset tutkittavat, ei kirroosia), kliinisessä EXPEDITION-8-tutkimuksessa (aiemmin hoitamattomat aikuiset tutkittavat, joilla kirroosi) ja kliinisen SURVEYOR-2-tutkimuksen osassa 3 (aikuisia tutkittavia, joilla kirroosi tai ei kirroosia ja/tai anamneesissa aiempia hoitoja).

ENDURANCE-3 oli osittain satunnaistettu, avoin, aktiivikontrolloitu tutkimus, johon osallistui aiemmin hoitamattomia tutkittavia, joilla oli genotyypin 3 infektio. Tutkittavat satunnaistettiin (suhteessa 2:1) saamaan joko Maviret-hoitoa 12 viikon ajan tai sofosbuviirin ja daklatasviirin

yhdistelmähoitoa 12 viikon ajan; tämän jälkeen tutkimukseen lisättiin kolmas (satunnaistamaton) ryhmä, joka sai Maviret-hoitoa 8 viikon ajan. EXPEDITION-8 oli yksiryhmäinen, avoin tutkimus aiemmin hoitamattomilla tutkittavilla, joilla oli kompensoitunut kirroosi ja genotyypin 1, 2, 3, 4, 5 tai 6 infektiota ja joille annettiin Maviret-hoitoa 8 viikon ajan. SURVEYOR-2-tutkimuksen osa 3 oli avoin tutkimus, jossa arvioitiin Maviret-hoidon tehoa aiemmin hoidetuilla, genotyypin 3 infektiota sairastavilla tutkittavilla, joilla ei ollut kirroosia tai joilla oli kompensoitunut kirroosi ja joille annettiin hoitoa 16 viikon ajan. Aiempi sofosbuviiria sisältänyt hoito oli epäonnistunut 46 %:lla (42/91) aiemmin hoidetuista tutkittavista.

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

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

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

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

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

Taulukko 10: SVR12-vasteet tutkittavilla, joilla oli genotyypin 3 infektiota ja mahdollisesti myös kirroosi (SURVEYOR-2-tutkimuksen osa 3 ja EXPEDITION-8-tutkimus)

	Aiemmin hoitamattomat kirroosipotilaat	Aiemmin hoitamattomat kirroosipotilaat	Aiemmin hoidetut, kirroosia tai ei kirroosia
	Maviret 8 viikkoa (N = 63)	Maviret 12 viikkoa (N = 40)	Maviret 16 viikkoa (N = 69)
SVR	95,2 % (60/63)	97,5 % (39/40)	95,7 % (66/69)
Tulos potilailla, jotka eivät saavuttaneet SVR12-vastetta			
Virologinen epäonnistuminen hoidon aikana	0 % (0/63)	0 % (0/40)	1,4 % (1/69)
Relapsi ^a	1,6 % (1/62)	0 % (0/39)	2,9 % (2/68)
Muu ^b	3,2 % (2/63)	2,5 % (1/40)	0 % (0/69)
SVR-vasteet kirroositilanteen mukaan			
Ei kirroosia	Ei saatavilla	Ei saatavilla	95,5 % (21/22)

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

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

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

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

Tutkittavat, joilla oli genotyyppi 3b infektio

GT3b-alatyyppejä on ilmoitettu suhteellisen pienellä määrällä HCV-potilaita Kiinassa ja muutamassa Etelä- ja Kaakkois-Aasian maassa mutta harvoin tämän alueen ulkopuolella. VOYAGE-1- ja VOYAGE-2-tutkimukset toteutettiin Kiinassa, Singaporessa ja Etelä-Koreassa aikuisilla tutkittavilla, joilla oli HCV-genotyyppi 1–6 mutta ei kirroosia (VOYAGE-1), ja tutkittavilla, joilla oli HCV-genotyyppi 1–6 ja kompensoitunut kirroosi (VOYAGE-2). Tutkittavat olivat aiemmin hoitamattomia (TN) tai saaneet aiemmin hoitoa interferonin, peginterferonin, ribaviriinin ja/tai sofosbuviriinin yhdistelmällä (TE-PRS). Kaikki tutkittavat, joilla ei ollut kirroosia, saivat Maviret-hoitoa 8 viikon ajan, ja kaikki tutkittavat, joilla oli kompensoitunut kirroosi, saivat Maviret-hoitoa 12 viikon ajan. Tästä poiketen TE-PRS-tutkittavat, joilla oli genotyyppi 3 infektio, saivat Maviret-hoitoa 16 viikon ajan. VOYAGE-1-tutkimuksessa SVR12-kokonaisvasteosuus oli 97,2 % (352/362) ja VOYAGE-2-tutkimuksessa 99,4 % (159/160).

Tutkittavilla, joilla oli genotyyppi 3b infektio eikä kirroosia, SVR12-vasteosuus oli numeerisesti pienempi, 58,3 % (7/12) (62,5 % [5/8] TN-tutkittavilla ja 50 % [2/4] TE-PRS-tutkittavilla), kuin tutkittavilla, joilla oli genotyyppi 3a infektio eikä kirroosia (92,9 % [13/14]). Kolmella TN-tutkittavalla, joilla oli genotyyppi 3b infektio, infektio uusiutui, ja kahdella TE-PRS-tutkittavalla, joilla oli genotyyppi 3b infektio, hoito epäonnistui virologisesti hoidon aikana. Tutkittavilla, joilla oli kompensoitunut kirroosi, SVR12-kokonaisvasteosuus oli genotyyppi 3b infektiota yhteydessä 87,5 % (7/8) (85,7 % [6/7] TN-tutkittavilla ja 100 % [1/1] TE-PRS-tutkittavilla) ja genotyyppi 3a infektiota yhteydessä 100 % (6/6). Infektio uusiutui yhdellä TN-tutkittavalla, jolla oli genotyyppi 3b infektio.

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

Tutkittavista, joita ei ollut hoidettu aiemmin (TN) tai joita oli hoidettu aiemmin interferonin, peginterferonin, ribaviriinin ja/tai sofosbuviriinin yhdistelmällä (TE-PRS) ja jotka saivat hoitoa suositusajan, yhteensä 97,5 % (1 395/1 431) saavutti SVR12-vasteen. Hoito epäonnistui virologisesti hoidon aikana 0,2 %:lla (3/1 431) ja infektio uusiutui hoidon jälkeen 0,9 %:lla (12/1 407).

TN- tai TE-PRS-tutkittavista, joilla oli kompensoitunut kirroosi ja jotka saivat hoitoa suositusajan, 97,1 % (431/444) saavutti SVR12-vasteen (TN-tutkittavista 97,7 % [335/343] saavutti SVR12-vasteen), kun taas 0,2 %:lla (1/444) oli virologinen epäonnistuminen hoidon aikana ja 0,9 %:lla (4/434) infektio uusiutui hoidon jälkeen.

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

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

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

Kliininen tutkimus maksa- tai munuaissiirteiden saaneilla potilailla

MAGELLAN-2 oli yksiryhmäinen, avoin tutkimus, jossa Maviret-hoitoa annettiin 12 viikon ajan 100:lle maksa- tai munuaissiirteiden saaneelle aikuispotilaalle, joilla oli genotyyppien 1-6 HCV-infektio mutta ei kirroosia. Tutkimukseen osallistui potilaita, jotka eivät olleet saaneet aiemmin HCV-lääkkeitä tai jotka olivat saaneet aiemmin eri yhdistelminä (peg)interferonia, ribaviriinia ja/tai sofosbuviiria. Poikkeuksena olivat genotyypin 3 infektiota kantavat potilaat, joista kukaan ei ollut saanut aiempaa hoitoa.

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

Elinsiirtopotilaista yhteensä 98,0 % (98/100) saavutti SVR12-vasteen. Tutkimuksessa todettiin yksi relapsi. Yhdessäkään tapauksessa ei todettu virologista epäonnistumista hoidon aikana.

Kliininen tutkimus munuaisten vajaatoimintapotilailla

EXPEDITION-5 oli avoin tutkimus, johon osallistui 101 aikuispotilasta, joilla oli genotyyppien 1–6 HCV-infektio ja joko ei kirroosia tai kompensoitunut kirroosi sekä krooninen munuaistauti, jonka aste oli 3b, 4 tai 5. Tutkimukseen osallistuneet potilaat joko eivät olleet saaneet aiemmin HCV-lääkkeitä tai olivat saaneet aiemmin eri yhdistelminä (peg)interferonia, ribaviriinia ja/tai sofosbuviiria. He saivat Maviret-valmistetta 8 viikon, 12 viikon tai 16 viikon ajan hoidon hyväksytyjen kestojen mukaisesti.

Hoidettujen 101 potilaan mediaani-ikä oli 58 vuotta (vaihteluväli 32–87). 53 %:lla oli HCV-genotyyppi 1, 27 %:lla oli HCV-genotyyppi 2, 15 %:lla oli HCV-genotyyppi 3 ja 4 %:lla oli HCV-genotyyppi 4. 59 % oli miehiä ja 73 % oli valkoihoisia. 80 % ei ollut saanut aiempaa HCV-lääkitystä. 13 %:lla potilaista oli kirroosi, ja lähtötilanteen fibroosistatus oli 65 %:lla potilaista F0 tai F1. 7 %:lla potilaista oli asteen 3b krooninen munuaistauti, 17 %:lla oli asteen 4 krooninen munuaistauti ja 76 %:lla oli asteen 5 krooninen munuaistauti (kaikki heistä saivat dialyysihoitoa). 84 potilasta sai hoitoa 8 viikon ajan, 13 potilasta sai hoitoa 12 viikon ajan ja 4 potilasta sai hoitoa 16 viikon ajan.

Tutkituista yhteensä 97 % (98/101) saavutti SVR12-vasteen. Yhdessäkään tapauksessa ei todettu hoidon virologista epäonnistumista.

Pitkäkestoisen virologisen vasteen kestävyys

Pitkän aikavälin seuranta-tutkimuksessa (M13-576) 99,5 %:lla (374/376) aikuisista tutkittavista, jotka olivat saavuttaneet SVR12-vasteen Maviret-valmisteen aiemmissä kliinisissä tutkimuksissa, SVR-vaste säilyi heidän viimeiseen seuranta-ikänsä asti (seurannan keston mediaani: 35,5 kuukautta): 100 %:lla tutkittavista, jotka olivat saaneet Maviret-hoitoa 8 viikon ajan, 99,6 %:lla tutkittavista, jotka olivat saaneet Maviret-hoitoa 12 viikon ajan, ja 95,8 %:lla tutkittavista, jotka olivat saaneet Maviret-hoitoa 16 viikon ajan. Niistä kahdesta tutkittavasta, joilla SVR-vaste ei säilynyt, toisella ilmeni myöhäinen relapsi 390 päivää Maviret-hoidon jälkeen ja toinen sai eri HCV-genotyypin aiheuttaman uusintainfektion.

Iäkkäät potilaat

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

Pediatriset potilaat

DORA (osa 1) oli avoin tutkimus, jossa tehoa ja turvallisuutta arvioitiin nuorilla (ikä 12 – < 18 vuotta), jotka saivat Maviret-valmistetta 300 mg/120 mg (kolme 100 mg/40 mg kalvopäällysteistä tablettia) 8 tai 16 viikon ajan. DORA-tutkimukseen (osa 1) otettiin 47 tutkittavaa. Iän mediaani oli 14 vuotta (vaihteluväli: 12–17); 79 % oli HCV-genotyyppejä 1, 6 % HCV-genotyyppejä 2, 9 % HCV-genotyyppejä 3, 6 % HCV-genotyyppejä 4; 55 % oli tyttöjä; 11 % oli mustaihoisia; 77 % ei ollut saanut aiempaa HCV-hoitoa; 23 % oli saanut aiempaa interferonihoitoa; 4 %:lla oli samanaikainen HIV-infektio; yhdelläkään tutkittavalla ei ollut kirroosia; keskipaino oli 59 kg (vaihteluväli: 32–109 kg).

Tutkituista yhteensä 100 % (47/47) saavutti SVR12-vasteen. Yhdelläkään tutkittavalla ei todettu hoidon virologista epäonnistumista.

Katso Maviret-rakeiden valmisteyhteenvedosta kliinisiä tutkimustietoja DORA-tutkimuksesta (osa 2), jossa arvioitiin painoon perustuvan annostuksen tehokkuutta ja turvallisuutta, kun Maviret-rakeita annettiin 8, 12 tai 16 viikon ajan 80:lle 3 – < 12-vuotiaalle lapselle.

5.2 Farmakokinetiikka

Maviretin vaikuttavien aineiden farmakokinetiikka esitetään taulukossa 11.

Taulukko 11: Maviretin vaikuttavien aineiden farmakokinetiikka terveillä aikuisilla

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

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

b. Systeemisen altistuksen keskiarvo keskirasvaisen tai runsasrasvaisen aterian yhteydessä.

c. Kerta-annos [¹⁴C]glekapreviiria tai [¹⁴C]pibrentasviiria massatasapainotutkimuksissa.

d. 26 % radioaktiivisuudesta oli oksidatiivisten metaboliittien tai niiden oheistuotteiden muodossa.

Plasmassa ei todettu glekapreviirin metaboliitteja.

Potilailla, joilla oli krooninen hepatiitti C -infektio eikä kirroosia ja jotka saivat 3 päivän ajan ainoana lääkkeenä joko 300 mg glekapreviiria/vrk (N = 6) tai 120 mg pibrentasviiria/vrk (N = 8), glekapreviirin AUC₂₄-arvon geometrinen keskiarvo oli 13 600 ng·h/ml ja pibrentasviirin taas 459 ng·h/ml. Farmakokineettisten parametrien arvioinnissa populaatiofarmakokineettisten mallien avulla on luontainen epävarmuus, joka johtuu annoksen epälineaarisuudesta ja glekapreviirin ja

pibrentasviirin välisestä interaktiosta. Kroonista hepatiitti C:tä sairastavien potilaiden Maviret-hoitoa kuvaavien populaatiofarmakokineettisten mallien perusteella glekapreviirin vakaan tilan AUC₂₄ oli 4 800 ng·h/ml ja pibrentasviirin taas 1 430 ng·h/ml tutkittavilla, joilla ei ollut kirroosia (N = 1 804); kirroosipotilailla (N = 280) vastaavat arvot olivat 10 500 ja 1 530 ng·h/ml. Terveisiin tutkittaviin (N = 230) verrattuna AUC_{24, ss}-arvon populaatioestimaatit olivat HCV-positiivisilla ei-kirroottisilla potilailla samaa luokkaa (10 % ero) glekapreviirilla ja 34% matalammat pibrentasviirilla.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

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

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

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

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Rotu/etninen tausta

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

Sukupuoli/paino

Maviret-annosta ei tarvitse muuttaa sukupuolen eikä painon (≥ 45 kg painaville) perusteella.

Iäkkäät potilaat

Maviret-annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla. HCV-positiivisten tutkittavien populaatiofarmakokineettisessä analyysissä todettiin, että analysoidussa ikähaarukassa (12–88 vuotta) ikä ei vaikuttanut kliinisesti merkittävästi glekapreviiri- eikä pibrentasviirialtistukseen.

Pediatriset potilaat

Maviret-annosta ei tarvitse muuttaa vähintään 12-vuotiaille tai vähintään 45 kg painaville lapsille. Altistus glekapreviirille ja pibrentasviirille 12 – < 18 -vuotiailla nuorilla oli verrattavissa altistukseen aikuisilla vaiheen 2/3 tutkimuksissa.

Maviret on saatavilla rakeina lapsille, jotka ovat iältään 3 – < 12 -vuotiaita ja painavat 12 – < 45 kg, ja ne annostellaan painon perusteella. Yli 45 kg painavien lasten on käytettävä tabletteja. Koska valmisteen eri lääkemuotojen farmakokineettiset profiilit poikkeavat toisistaan, tabletit ja päällystetyt rakeet eivät ole keskenään vaihdettavissa.

Glekapreviirin ja pibrentasviirin farmakokinetiikkaa ei ole varmistettu alle 3-vuotiaille tai alle 12 kg painavilla lapsilla.

Munuaisten vajaatoiminta

Glekapreviirin ja pibrentasviirin AUC-arvot suurensivat ≤ 56 % HCV-negatiivisilla henkilöillä, joilla oli lievä, keskivaikea, vaikea tai loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta mutta ei dialyysihoitoa, kun heitä verrattiin munuaistoiminnaltaan normaaleihin henkilöihin. Glekapreviirin ja pibrentasviirin AUC-arvot olivat HCV-negatiivisilla dialyysiriippuvaisilla henkilöillä samaa luokkaa sekä dialyysihoidon yhteydessä että ilman dialyysihoitoa (ero ≤ 18 %). HCV-positiivisten potilaiden populaatiofarmakokineettisessä analyysissä todettiin, että loppuvaiheen munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla (jotka saivat mahdollisesti dialyysihoitoa) glekapreviirin AUC oli 86 % suurempi ja

pibrentasviirin AUC 54 % suurempi kuin munuaistoiminnaltaan normaaleilla henkilöillä. Sitoutumattoman lääkeaineen pitoisuuden suureneminen tätä enemmän voi olla odotettavissa.

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

Maksan vajaatoiminta

Kliinistä annosta käytettäessä glekapreviirin AUC oli Child–Pugh-luokan A tutkittavilla 33 % suurempi, Child–Pugh-luokan B tutkittavilla 100 % suurempi ja Child–Pugh-luokan C tutkittavilla 11-kertaisesti suurempi kuin HCV-negatiivisilla henkilöillä, joiden maksatoiminta oli normaali. Pibrentasviirin AUC oli samaa luokkaa Child–Pugh-luokan A tutkittavilla, 26 % suurempi Child–Pugh-luokan B tutkittavilla ja 114 % suurempi Child–Pugh-luokan C tutkittavilla. Sitoutumattoman lääkeaineen pitoisuuden suureneminen tätä enemmän voi olla odotettavissa.

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

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

Natriumstearyylifumaraatti

Kalvopäällyste

Hypromelloosi 2910 (E464)
Laktoosimonohydraatti
Titaanidioksidi
Makrogoli 3350
Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

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

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/17/1213/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26. heinäkuuta 2017
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22. maaliskuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Maviret 50 mg/20 mg päällystetyt rakeet, annospussi

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi annospussi sisältää 50 mg glekapreviiria ja 20 mg pibrentasviiria.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi annospussi päällystettyjä rakeita sisältää 26 mg laktoosia (monohydraattina) ja 4 mg propyleeniglykolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Päällystetyt rakeet

Vaaleanpunaiset ja keltaiset rakeet.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Päällystetyt Maviret-rakeet on tarkoitettu kroonisen hepatiitti C -virusinfektion (HCV) hoitoon vähintään 3-vuotiaille lapsille (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

3 vuotta täyttäneet alle 12-vuotiaat lapset, jotka painavat vähintään 12 kg mutta alle 45 kg
Maviret-hoidon suositukset tilanteessa, jossa potilaalla on HCV-genotyypin 1, 2, 3, 4, 5 tai 6 aiheuttama infektio ja kompensoitunut maksatauti (ja mahdollisesti myös kirroosi), esitetään taulukoissa 1 ja 2. Lapsia koskeva annospussien lukumäärä ja painoon perustuva annos on esitetty taulukossa 3. Annospussit otetaan kaikki kerralla ruoan kanssa kerran päivässä.

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

Genotyyppi	Hoidon suosituskesto	
	Ei kirroosia	Kirroosi
GT 1, 2, 3, 4, 5, 6	8 viikkoa	8 viikkoa

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

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

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

Taulukko 3: Suositusannokset 3 vuotta täyttäneille alle 12-vuotiaille lapsille

Lapsen paino (kg)	Kerran päivässä otettava annospussien määrä (glekapreviiri + pibrentasviiri)
≥ 12 – < 20 kg	3 annospussia (150 mg + 60 mg)
≥ 20 – < 30 kg	4 annospussia (200 mg + 80 mg)
≥ 30 – < 45 kg	5 annospussia (250 mg + 100 mg)

Vähintään 45 kg painaville lapsille annetaan Maviret-tabletteja aikuisten annossuosituksen mukaisesti. Tarkista annostusohjeet kalvopäällysteisten Maviret-tablettien valmisteyhteenvedosta.

Väliin jäänyt annos

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

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Maksa- tai munuaissiirteeseen saaneet potilaat

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

Potilaat, joilla on samanaikainen HIV-1-infektio

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

Pediatriset potilaat

Maviret-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 3-vuotiaiden tai alle 12 kg painavien lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla. Valmiste annetaan tabletteina vähintään 45 kg painaville lapsille. Koska valmisteen eri lääkemuo-tojen farmakokineettiset profiilit poikkeavat toisistaan, tabletit ja päällystetyt rakeet eivät ole keskenään vaihdettavissa. Siksi koko hoitokuurin ajan on käytettävä samaa lääkemuo-toa (ks. kohta 5.2).

Antotapa

Suun kautta

- Potilaita neuvotaan ottamaan suositeltu Maviret-annos ruoan kanssa kerran päivässä.
- Vuorokausiannos rakeita (tarvittava määrä annospusseja, koko sisältö, vaaleanpunaiset ja keltaiset rakeet) ripotellaan pienen ruoka-annoksen päälle. Ruoan tulee olla pehmeää, mutta se ei saa olla nestemäistä. Sopivia vaihtoehtoja ovat esimerkiksi maapähkinävo-i, suklaalevite, tuorejuusto, sakea hillo ja kreikkalainen jogurtti, jotka pysyvät hyvin lusikassa ja jotka voidaan nielaista purematta.
- Nesteitä tai nestemäisiä elintarvikkeita, jotka voivat läikkyä tai valua pois lusikasta ei saa käyttää, koska lääke saattaa liueta nopeasti, jolloin se menettää osan tehostaan.
- Ruoka-annos ja siihen sekoitetut rakeet nielaistaan heti. Rakeita ei saa murskata eikä pureskella.
- Maviret-rakeita ei saa antaa letkuruokinnan avulla.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hepatiitti B viruksen uudelleenaktivoituminen

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

Maksan vajaatoiminta

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

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

MAGELLAN-1- ja B16-439-tutkimuksissa arvioitiin potilaita, joilla oli genotyypin 1 infektiio (ja hyvin pientä määrää potilaita, joilla oli genotyypin 4 infektiio) ja joilla aiempi hoito lääkityksillä, jotka saattavat aiheuttaa resistenssiä glekapreviirille/pibrentasviirille, oli epäonnistunut (ks. kohta 5.1).

Hoidon epäonnistumisriski oli odotusten mukaisesti suurin niillä, jotka olivat altistuneet molemmille lääkeryhmille. Resistenssialgoritmia, jolla voitaisiin ennustaa hoidon epäonnistumisriskiä lähtötason resistenssin perusteella, ei ole laadittu. Kumuloituva resistenssi kahdelle lääkeryhmälle oli MAGELLAN-1-tutkimuksessa yleistasonen löydös potilailla, joilla uusintahoidon glekapreviirilla/pibrentasviirilla epäonnistui. Uusintahoidosta ei ole tietoja potilailta, joilla on genotyyppin 2, 3, 5 tai 6 infektiota. Maviret-hoitoa ei suositella uusintahoidoksi potilaille, jotka ovat altistuneet aiemmin NS3/4A-estäjille ja/tai NS5A:n estäjille.

Yhteisvaikutukset muiden lääkkeiden kanssa

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

Käyttö diabetespotilailla

Diabetespotilaiden glukoositasapaino saattaa parantua sen jälkeen, kun hepatiitti C:tä on alettu hoitaa suoravaikutteisella viruslääkkeellä. Tämä voi aiheuttaa symptomaattista hypoglykemiaa. Niiden diabetespotilaiden, joille aloitetaan hoito suoravaikutteisella viruslääkkeellä, glukoosipitoisuutta on seurattava varsinkin kolmen ensimmäisen kuukauden aikana, ja heidän diabeteslääkitystään on tarvittaessa muutettava. Potilaan diabeteksen hoidosta vastaavalle lääkärille on ilmoitettava suoravaikutteisen viruslääkehoidon aloittamisesta.

Laktoosi

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

Propyleeniglykoli

Tämä lääkevalmiste sisältää 4 mg propyleeniglykolia per annospussi.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annospussi eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Maviretin mahdollinen vaikutus muihin lääkevalmisteisiin

Glekapreviiri ja pibrentasviiri ovat P-glykoproteiinin (P-gp), rintasyövän resistenssiproteiinin (BCRP) ja orgaanisten anionien kuljettajapolypeptidien (OATP) 1B1/3 estäjiä. Samanaikainen anto Maviretin kanssa voi suurentaa P-gp:n substraattilääkevalmisteiden (esim. dabigatraanieteksilähti, digoksiini), BCRP:n substraattilääkevalmisteiden (esim. rosuvastatiini) tai OATP1B1:n tai OATP1B3:n substraattilääkevalmisteiden (esim. atorvastatiini, lovastatiini, pravastatiini, rosuvastatiini, simvastatiini) pitoisuuksia plasmassa. Katso taulukosta 4 tarkat ohjeet yhteisvaikutuksista herkkien P-gp:n, BCRP:n ja OATP1B1/3:n substraattien kanssa. Muita P-gp:n, BCRP:n tai OATP1B1/3:n substraatteja käytettäessä annosmuutos voi olla tarpeen.

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

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

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

K-vitamiiniantagonistihoidoita saavat potilaat

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

Muiden lääkevalmisteiden mahdollinen vaikutus Maviretiin

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

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

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

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

Tiedossa olevat ja muut mahdolliset lääkeyhteisvaikutukset

Taulukossa 4 esitetään Maviret-valmisteen ja joidenkin samanaikaisesti käytettävien yleisten lääkevalmisteiden pitoisuuteen kohdistuvan vaikutuksen pienimmän neliösumman keskiarvojen suhde (90 % luottamusväli). Nuolen suunta ilmaisee glekapreviirin, pibrentasviirin ja samanaikaisesti käytettävän lääkevalmisteen pitoisuuden (C_{\max} , AUC ja C_{\min}) muutoksen suunnan (\uparrow = *suurenee [yli 25 %]*, \downarrow = *pienenee [yli 20 %]*, \leftrightarrow = *ei muutosta [pienenee enintään 20 % tai suurenee enintään 25 %]*). Luettelo ei ole täysin kattava. Kaikki yhteisvaikutustutkimukset on tehty aikuisilla.

Taulukko 4: Yhteisvaikutukset Maviretin ja muiden lääkevalmisteiden välillä

Lääkevalmisteet terapia- alueen / mahdollis- en yhteisvaikutusmek- anismien mukaan luokiteltuina	Vaikutus lääkevalmist- een pitoisuuksiin	C _{max}	AUC	C _{min}	Kliinisiä huomioita
ANGIOTENSIINI II -RESEPTORIN SALPAAJAT					
Losartaani 50 mg kerta-annos	↑ losartaani	2,51 (2,00; 3,15)	1,56 (1,28; 1,89)	---	Annosta ei tarvitse muuttaa.
	↑ losartaanika- rboksyyliha- ppo	2,18 (1,88; 2,53)	↔	---	
Valsartaani 80 mg kerta-annos (OATP1B1/3- toiminnan esto)	↑ valsartaani	1,36 (1,17; 1,58)	1,31 (1,16; 1,49)	---	Annosta ei tarvitse muuttaa.
RYTMIHÄIRIÖLÄÄKKEET					
Digoksiini 0,5 mg kerta-annos (P-gp-toiminnan esto)	↑ digoksiini	1,72 (1,45; 2,04)	1,48 (1,40; 1,57)	---	Varovaisuutta ja digoksiinin hoitopitoisuuksien seurantaa suositellaan.
ANTIKOAGULANTIT					
Dabigatraanieteksil- aatti 150 mg kerta-annos (P-gp-toiminnan esto)	↑ dabigatraani	2,05 (1,72; 2,44)	2,38 (2,11; 2,70)	---	Samanaikainen anto on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
EPILEPSIALÄÄKKEET					
Karbamatsepiini 200 mg x 2 (P-gp/CYP3A- toiminnan induktio)	↓ glekapreviiri	0,33 (0,27; 0,41)	0,34 (0,28; 0,40)	---	Samanaikainen anto voi johtaa Maviretin hoitovaikutuksen heikkenemiseen ja on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
	↓ pibrentasviiri	0,50 (0,42; 0,59)	0,49 (0,43; 0,55)	---	
Fenytoiini, fenobarbitaali, primidoni	Ei tutkittu. Oletettavasti: ↓ glekapreviiri ja ↓ pibrentasviiri				
MYKOBAKTEERILÄÄKKEET					
Rifampisiini 600 mg kerta-annos (OATP1B1/3- toiminnan esto)	↑ glekapreviiri	6,52 (5,06; 8,41)	8,55 (7,01; 10,4)	---	Samanaikainen anto on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
	↔ pibrentasviiri	↔	↔	---	
Rifampisiini 600 mg x 1 ^a (P-gp/BCRP/	↓ glekapreviiri	0,14 (0,11; 0,19)	0,12 (0,09; 0,15)	---	
	↓ pibrentasviiri	0,17 (0,14; 0,20)	0,13 (0,11; 0,15)	---	

CYP3A-toiminnan induktio)					
ETINYLYIESTRADIOLIA SISÄLTÄVÄT VALMISTEET					
Etinylyiestradioli (EE)/norgestimaatti 35 µg/250 µg x 1	↑ EE	1,31 (1,24; 1,38)	1,28 (1,23; 1,32)	1,38 (1,25; 1,52)	Maviretin anto samanaikaisesti etinylyiestradiolia sisältävien valmisteiden kanssa on vasta-aiheista ALAT-arvon suurenemisriskin vuoksi (ks. kohta 4.3). Annosmuutoksia ei tarvita, jos ehkäisyvalmisteena on progestiiniä on levonorgestreeli, noretisteroni tai norgestimaatti.
	↑ norelgestromiini	↔	1,44 (1,34; 1,54)	1,45 (1,33; 1,58)	
	↑ norgestreeli	1,54 (1,34; 1,76)	1,63 (1,50; 1,76)	1,75 (1,62; 1,89)	
EE/levonorgestreeli 20 µg/100 µg x 1	↑ EE	1,30 (1,18; 1,44)	1,40 (1,33; 1,48)	1,56 (1,41; 1,72)	
	↑ norgestreeli	1,37 (1,23; 1,52)	1,68 (1,57; 1,80)	1,77 (1,58; 1,98)	
ROHDOSVALMISTEET					
Mäkikuisma (<i>Hypericum perforatum</i>) (P-gp/CYP3A-toiminnan induktio)	Ei tutkittu. Oletettavasti: ↓ glekapreviiri ja ↓ pibrentasviiri				Samanaikainen anto voi johtaa Maviretin hoitovaikutuksen heikkenemiseen ja on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
HIV-LÄÄKKEET					
Atatsanaviiri + ritonaviiri 300/100 mg x 1 ^b	↑ glekapreviiri	≥ 4,06 (3,15; 5,23)	≥ 6,53 (5,24; 8,14)	≥ 14,3 (9,85; 20,7)	Anto samanaikaisesti atatsanaviirin kanssa on vasta-aiheista ALAT-arvon suurenemisriskin vuoksi (ks. kohta 4.3).
	↑ pibrentasviiri	≥ 1,29 (1,15; 1,45)	≥ 1,64 (1,48; 1,82)	≥ 2,29 (1,95; 2,68)	
Darunaviiri + ritonaviiri 800/100 mg x 1	↑ glekapreviiri	3,09 (2,26; 4,20)	4,97 (3,62; 6,84)	8,24 (4,40; 15,4)	Samanaikainen anto darunaviirin kanssa ei ole suositeltavaa.
	↔ pibrentasviiri	↔	↔	1,66 (1,25; 2,21)	
Efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilifumaraatti 600/200/300 mg x 1	↑ tenofoviiri	↔	1,29 (1,23; 1,35)	1,38 (1,31; 1,46)	Samanaikainen anto efavirentsin kanssa voi johtaa Maviretin hoitovaikutuksen heikkenemiseen eikä ole suositeltavaa. Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia tenofoviiridisoproksiilifumaraatin kanssa ei ole odotettavissa.
	Tässä tutkimuksessa efavirentsin/emtrisitabiinin/tenofoviiridisoproksiilifumaraatin vaikutusta glekapreviiriin ja pibrentasviiriin ei kvantifioitu suoraan, mutta glekapreviiri- ja pibrentasviirialtistukset olivat merkitsevästi pienemmät kuin historiallisilla verrokeilla.				
	↔ tenofoviiri	↔	↔	↔	Annosmuutosta ei tarvita.

Elvitegraviiri/kobisistaatti/emtricitabiini/ tenofoviiralafenamidi (Kobisistaatin aiheuttama P-gp-, BCRP- ja OATP-toiminnan esto, elvitegraviirin aiheuttama OATP-toiminnan esto)	↑ glekapreviiri	2,50 (2,08; 3,00)	3,05 (2,55; 3,64)	4,58 (3,15; 6,65)	
	↑ pibrentasviiri	↔	1,57 (1,39; 1,76)	1,89 (1,63; 2,19)	
Lopinaviiri/ritonaviri 400/100 mg x 2	↑ glekapreviiri	2,55 (1,84; 3,52)	4,38 (3,02; 6,36)	18,6 (10,4; 33,5)	Samanaikaista antoa ei suositella.
	↑ pibrentasviiri	1,40 (1,17; 1,67)	2,46 (2,07; 2,92)	5,24 (4,18; 6,58)	
Raltegraviiri 400 mg x 2 (UGT1A1-toiminnan esto)	↑ raltegraviiri	1,34 (0,89; 1,98)	1,47 (1,15; 1,87)	2,64 (1,42; 4,91)	Annosmuutosta ei tarvita.
<i>HCV-VIRUSLÄÄKKEET</i>					
Sofosbuviiri 400 mg kerta-annos (P-gp/BCRP-toiminnan esto)	↑ sofosbuviiri	1,66 (1,23; 2,22)	2,25 (1,86; 2,72)	---	Annosmuutosta ei tarvita.
	↑ GS-331007	↔	↔	1,85 (1,67; 2,04)	
	↔ glekapreviiri	↔	↔	↔	
	↔ pibrentasviiri	↔	↔	↔	
<i>HMG-COA-REDUKTAASIN ESTÄJÄT</i>					
Atorvastatiini 10 mg x 1 (OATP1B1/3-, P-gp-, BCRP-, CYP3A-toiminnan esto)	↑ atorvastatiini	22,0 (16,4; 29,5)	8,28 (6,06; 11,3)	---	Samanaikainen anto atorvastatiinin ja simvastatiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).
	↑ simvastatiini	1,99 (1,60; 2,48)	2,32 (1,93; 2,79)	---	
Simvastatiini 5 mg x 1 (OATP1B1/3:n, P-gp:n, BCRP:n esto)	↑ simvastatiini	10,7 (7,88; 14,6)	4,48 (3,11; 6,46)	---	
	↑ simvastatiinihappo	5,73 (4,65; 7,07)	4,10 (3,45; 4,87)	---	
Lovastatiini 10 mg x 1 (OATP1B1/3:n, P-gp:n, BCRP:n esto)	↑ lovastatiini	↔	1,70 (1,40; 2,06)	---	Samanaikaista antoa ei suositella. Jos lovastatiinia käytetään, lovastatiiniannos ei saa olla yli 20 mg/vrk ja
	↑ lovastatiinihappo	5,73 (4,65; 7,07)	4,10 (3,45; 4,87)	---	

					potilaan vointia on seurattava.
Pravastatiini 10 mg x 1 (OATP1B1/3- toiminnan esto)	↑ pravastatiini	2,23 (1,87; 2,65)	2,30 (1,91; 2,76)	---	Varovaisuus on suositeltavaa. Pravastatiiniannos ei saa olla yli 20 mg/vrk eikä rosuvastatiiniannos saa olla yli 5 mg/vrk.
Rosuvastatiini 5 mg x 1 (OATP1B1/3-, BRCP-toiminnan esto)	↑ rosuvastatiini	5,62 (4,80; 6,59)	2,15 (1,88; 2,46)	---	
Fluvastatiini, Pitavastatiini	Ei tutkittu. Oletettavasti: ↑ fluvastatiini ja ↑ pitavastatiini				Yhteisvaikutukset fluvastatiinin ja pitavastatiinin kanssa ovat todennäköisiä ja varovaisuus on suositeltavaa yhdistelmähoidon aikana. Statiinia on suositeltavaa käyttää pienellä annoksella suoravaikutteista viruslääkitystä aloitettaessa.
IMMUNOSUPPRESSANTIT					
Siklosporiini 100 mg kerta-annos	↑ glekapreviiri	1,30 (0,95; 1,78)	1,37 (1,13; 1,66)	1,34 (1,12; 1,60)	Maviret-valmistetta ei suositella potilaille, joiden tarvitsema vakaa siklosporiiniannos on > 100 mg/vrk.
	↑ pibrentasviiri	↔	↔	1,26 (1,15; 1,37)	
Siklosporiini 400 mg kerta-annos	↑ glekapreviiri	4,51 (3,63; 6,05)	5,08 (4,11; 6,29)	---	Jos yhdistelmän käyttö on välttämätöntä, käyttöä voidaan harkita, jos hyödyt ylittävät riskit ja kliininen seuranta on tiivistä.
	↑ pibrentasviiri	↔	1,93 (1,78; 2,09)	---	
Takrolimuusi 1 mg kerta-annos (CYP3A4:n ja P- gp:n esto)	↑ takrolimuusi	1,50 (1,24; 1,82)	1,45 (1,24; 1,70)	---	Maviretin ja takrolimuusin yhdistelmä vaatii varovaisuutta. Takrolimuusialtistuksen suureneminen on odotettavissa. Näin ollen takrolimuusin hoitopitoisuuksien seuranta on suositeltavaa ja takrolimuusin
	↔ glekapreviiri	↔	↔	↔	
	↔ pibrentasviiri	↔	↔	↔	

					annosta muutetaan tämän mukaisesti.
PROTONIPUMPUN ESTÄJÄT					
Omepratsoli 20 mg x 1 (Mahalaukun pH suurenee)	↓ glekapreviiri	0,78 (0,60; 1,00)	0,71 (0,58; 0,86)	---	Annosmuutosta ei tarvita.
	↔ pibrentasviiri	↔	↔	---	
Omepratsoli 40 mg x 1 (1 tunti ennen aamiaista)	↓ glekapreviiri	0,36 (0,21; 0,59)	0,49 (0,35; 0,68)	---	
	↔ pibrentasviiri	↔	↔	---	
Omepratsoli 40 mg x 1 (illalla ilman ruokaa)	↓ glekapreviiri	0,54 (0,44; 0,65)	0,51 (0,45; 0,59)	---	
	↔ pibrentasviiri	↔	↔	---	
K-VITAMIINIANTAGONISTIT					
K-vitamiiniantagonistit	Ei tutkittu.				INR-arvojen tiivis seuranta on suositeltavaa kaikkia K-vitamiiniantagonisteja käytettäessä. Tämä johtuu maksan toiminnan muuttumisesta Maviret-hoidon aikana.

- Rifampisiinin vaikutus glekapreviiriin ja pibrentasviiriin 24 tunnin kuluttua viimeisestä rifampisiiniannoksesta.
- Atatsanaviirin ja ritonaviirin vaikutus ensimmäiseen glekapreviiri- ja pibrentasviiriannokseen.
- HCV-positiivisilla siirteen saajilla, joilla siklosporiinin mediaaniannos oli 100 mg/vrk, todettiin 2,4-kertaisesti suuremmat glekapreviirialtistukset kuin niillä, jotka eivät saaneet siklosporiinia.

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Glekapreviirilla tai pibrentasviirilla tehdyissä rotta/hiirikokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksia vaikutuksia. Glekapreviiriä saaneilla kaneilla on todettu emoon kohdistuvaa toksisuutta ja tähän liittyviä alkio- ja sikiökuolemia, mikä esti jo etukäteen glekapreviiriin arvioinnin

kliinisillä altistuksilla kyseisellä lajilla (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi Maviretin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Maviret-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yhdistetyissä vaiheiden 2 ja 3 kliinisissä tutkimuksissa aikuispotilailla, joilla oli HCV-genotyypin 1, 2, 3, 4, 5 tai 6 aiheuttama infektiota, yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia (ilmaantuvuus $\geq 10\%$) olivat päänsärky ja väsymys. Alle 0,1 %:lle Maviret-hoitoa saaneista tutkittavista kehittyi vakavia haittavaikutuksia (ohimenevä aivoverenkiertohäiriö). 0,1 % tutkittavista lopetti Maviret-hoidon pysyvästi haittavaikutusten vuoksi.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavia haittavaikutuksia todettiin vaiheen 2 ja 3 myyntilupatutkimuksissa Maviret-hoitoa 8, 12 tai 16 viikon ajan saaneilla aikuispotilailla, joilla oli HCV-infektio ja mahdollisesti kirroosi, tai myyntiluvan saamisen jälkeen. Haittavaikutukset luetellaan alla elinjärjestelmäluokan ja esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$) tai tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 5: Maviret-hoidon yhteydessä todetut haittavaikutukset

Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
<i>Immuunijärjestelmä</i>	
Melko harvinainen	angioedeema
<i>Hermosto</i>	
Hyvin yleinen	päänsärky
<i>Ruoansulatuselimistö</i>	
Yleinen	ripuli, pahoinvointi
<i>Iho ja ihonalainen kudokset</i>	
Tuntematon	kutina
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</i>	
Hyvin yleinen	väsymys
Yleinen	voimattomuus

<i>Tutkimukset</i>	
Yleinen	kokonaisbilirubiinipitoisuuden suureneminen

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Haittavaikutukset vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaneilla tutkittavilla, mukaan lukien dialyysipotilailla

Maviret-hoidon turvallisuutta kroonista munuaistautia sairastaneilla aikuispotilailla (mukaan lukien dialyysipotilailla), joilla oli genotyyppi 1, 2, 3, 4, 5 tai 6 krooninen HCV-infektio ja kompensoitunut maksatauti (ja mahdollisesti myös kirroosi), arvioitiin EXPEDITION-4-tutkimuksessa (n = 104) ja EXPEDITION-5-tutkimuksessa (n = 101). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaneilla tutkittavilla yleisimpiä haittavaikutuksia olivat kutina (17 %) ja väsymys (12 %) EXPEDITION-4-tutkimuksessa ja kutina (14,9 %) EXPEDITION-5-tutkimuksessa.

Haittavaikutukset maksa- tai munuaissiirteiden saaneilla potilailla

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

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

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

Pediatriiset potilaat

Maviret-valmisteen turvallisuus nuorten HCV GT1-6 -infektion hoidossa perustuu tietoihin vaiheen 2/3 avoimesta tutkimuksesta 47 tutkittavalla (ikä 12 – < 18 vuotta), jotka saivat Maviret-tabletteja 8–16 viikon ajan (DORA-tutkimus, osa 1). Havaitut haittavaikutukset olivat samankaltaisia kuin kliinisissä Maviret-tutkimuksissa aikuisilla havaitut.

Maviret-valmisteen turvallisuus 3 vuotta täyttäneiden alle 12-vuotiaiden lasten HCV GT1-6 -infektion hoidossa perustuu tietoihin vaiheen 2/3 avoimesta tutkimuksesta 80 tutkittavalla (ikä 3 – < 12 vuotta), jotka saivat päällystettyjä Maviret-rakeita painon mukaan annosteltuna 8, 12 tai 16 viikon ajan (DORA-tutkimus, osa 2). Havaitut haittavaikutukset olivat samankaltaisia kuin mitä havaittiin nuorilla ja aikuisilla kliinisissä tutkimuksissa kalvopäällysteisillä Maviret-tableteilla. Tutkittavilla lapsilla esiintyi nuoriin verrattuna hieman enemmän ripulia ja pahoinvointia (lapsista 3,8 prosentilla ja nuorista 0 prosentilla) ja oksentamista (lapsista 7,5 prosentilla ja nuorista 2,1 prosentilla).

Seerumin bilirubiinipitoisuuden suureneminen

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

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin.

Terveystieteiden tutkimuskeskuksen ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista liitteessä V luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systemiset viruslääkkeet, virukseen vaikuttavat lääkeaineet, ATC-koodi: J05AP57

Vaikutusmekanismi

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

Glekapreviiri

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

Pibrentasviiri

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

Antiviraalinen vaikutus

Glekapreviirin ja pibrentasviirin EC_{50} -arvot laboratoriotutkimuksista saatuja täyspitkiä tai kimeerisiä, NS3- tai NS5A-entsyymiä koodaavia replikoneja kohtaan esitetään taulukossa 6.

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

HCV:n alatyypit	Glekapreviirin EC_{50} , nM	Pibrentasviirin EC_{50} , nM
1a	0,85	0,0018
1b	0,94	0,0043
2a	2,2	0,0023
2b	4,6	0,0019
3a	1,9	0,0021
4a	2,8	0,0019
5a	Ei saatavilla	0,0014
6a	0,86	0,0028

Glekapreviirin tehoa *in vitro* arvioitiin myös biokemiallisessa tutkimuksessa, jossa IC₅₀-arvot olivat yhtä pienet eri genotyyppien kohdalla.

Glekapreviirin ja pibrentasviirin EC₅₀-arvot kliinisistä isolaateista saatuja kimeerisiä, NS3:a tai NS5A:ta koodaavia replikoneja kohtaan esitetään taulukossa 7.

Taulukko 7. Glekapreviirin ja pibrentasviirin vaikutus HCV-genotyyppien 1–6 kliinisistä isolaateista saatuihin, NS3:a tai NS5A:ta koodaaviin transientteihin replikoneihin

HCV:n alatyppi	Glekapreviiri		Pibrentasviiri	
	Kliinisten isolaattien määrä	EC ₅₀ -arvon mediaani, nM (vaihteluväli)	Kliinisten isolaattien määrä	EC ₅₀ -arvon mediaani, nM (vaihteluväli)
1a	11	0,08 (0,05–0,12)	11	0,0009 (0,0006–0,0017)
1b	9	0,29 (0,20–0,68)	8	0,0027 (0,0014–0,0035)
2a	4	1,6 (0,66–1,9)	6	0,0009 (0,0005–0,0019)
2b	4	2,2 (1,4–3,2)	11	0,0013 (0,0011–0,0019)
3a	2	2,3 (0,71–3,8)	14	0,0007 (0,0005–0,0017)
4a	6	0,41 (0,31–0,55)	8	0,0005 (0,0003–0,0013)
4b	Ei saatavilla	Ei saatavilla	3	0,0012 (0,0005–0,0018)
4d	3	0,17 (0,13–0,25)	7	0,0014 (0,0010–0,0018)
5a	1	0,12	1	0,0011
6a	Ei saatavilla	Ei saatavilla	3	0,0007 (0,0006–0,0010)
6e	Ei saatavilla	Ei saatavilla	1	0,0008
6p	Ei saatavilla	Ei saatavilla	1	0,0005

Resistenssi

Soluviljelmissä

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

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

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

vähentävän herkkyyttä pibrentasviirille. Genotyypin 3b replikonissa luontaiset K30- ja M31 polymorfismit NS5A:ssa vähensivät herkkyyttä pibrentasviirille 24-kertaisesti suhteessa pibrentasviirin tehoon genotyypin 3a replikonissa.

Kliinisissä tutkimuksissa

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

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

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

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

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

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

Kun 113 tutkittavaa sai Maviret-hoitoa MAGELLAN-1-tutkimuksessa 12 tai 16 viikon ajan, hoito epäonnistui virologisesti 10 tutkittavalla. 10:stä genotyypin 1 infektiota sairastavasta tutkittavasta, joiden hoito epäonnistui virologisesti, 7:llä todettiin hoidon aikana ilmenneitä NS3:n substituutioita V36A/M, R155K/T, A156G/T/V tai D168A/T. Viidellä näistä 10 tutkittavasta oli NS3:ssa V36M-, Y56H-, R155K/T- ja D168A/E-substituutioiden yhdistelmiä lähtötilanteessa ja hoidon jälkeen. Kaikilla genotyypin 1 infektiota sairastavilla tutkittavilla, joiden hoito epäonnistui virologisesti, oli lähtötilanteessa vähintään yksi NS5A:n substituutioista L/M28M/T/V, Q30E/G/H/K/L/R tai L31M, P32-deleetio tai H58C/D tai Y93H; lisäksi 7 tutkittavalla todettiin hoidon epäonnistumishetkellä hoidon aikana ilmenneitä NS5A:n substituutioita M28A/G, P29Q/R, Q30K, H58D tai Y93H.

Kolmellatoista 177:stä kroonista HCV GT1 -infektiota sairastavasta tutkittavasta, jotka olivat saaneet aiempaa hoitoa NS5A:n estäjällä sekä SOF:lla ja joita hoidettiin Maviret-valmisteella B16-439-tutkimuksessa 12 viikon ajan (9 tutkittavaa 13:sta) tai 16 viikon ajan (4 tutkittavaa 13:sta), hoito epäonnistui virologisesti. Kaikilla tutkittavilla, joiden hoito epäonnistui virologisesti, oli GT1a-infektio. Näiden 13:n virologisesti epäonnistuneen hoidon joukossa havaittiin epäonnistumishetkellä hoidon aikana ilmenneitä NS3:n substituutioita neljällä tutkittavalla: A156V (n = 2) tai R155W + A156G (n = 2); kolmella näistä neljästä tutkittavasta oli myös Q80K lähtötilanteessa ja epäonnistumishetkellä. Kahdellatoista 13:sta hoidon virologisesta epäonnistumisesta havaittiin lähtötilanteessa yksi tai useampi NS5A-polymorfia tunnusmerkillisissä aminohappokohdissa (M28V/T, Q30E/H/N/R, L31M/V, H58D, E62D/Q tai Y93H/N), ja kymmenelle 13:sta kehittyi hoidon epäonnistumishetkellä muita NS5A-substituutioita [M28A/S/T (n = 3), Q30N (n = 1), L31M/V (n = 2), P32del (n = 1), H58D (n = 4), E62D (n = 1)].

Lähtötilanteen HCV:n aminohappopolymorfismien vaikutus hoitovasteeseen

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

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

Genotyyppi 3: Suositushoitoa saaneilla tutkittavilla (n = 313) lähtötilanteen NS5A-polymorfismit (mm. Y93H) ja NS3-polymorfismit eivät vaikuttaneet oleellisesti hoitotuloksiin. Kaikki tutkittavat, joilla oli lähtötilanteessa NS5A:ssa Y93H (15/15), ja 77 % tutkittavista, joilla oli lähtötilanteessa NS5A:ssa A30K (17/22), saavuttivat SVR12-vasteen. Lähtötilanteessa A30K:n kokonaisprevalenssi oli 7,0 % ja Y93H:n kokonaisprevalenssi 4,8 %. Lähtötilanteen NS5A-polymorfismien vaikutuksen arviointia aiemmin hoitamattomilla kirroosipotilailla ja aiemmin hoidetuilla tutkittavilla rajoitti A30K:n pieni prevalenssi (3,0 %, 4/132) ja Y93H:n pieni prevalenssi (3,8 %, 5/132).

Ristiresistenssi

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

Kliininen teho ja turvallisuus

Taulukossa 8 esitetään yhteenveto HCV-genotyyppien 1, 2, 3, 4, 5 tai 6 infektiota sairastaneilla aikuisilla ja nuorilla tutkittavilla tehdyistä kliinisistä Maviret-tutkimuksista.

Taulukko 8: Kliiniset Maviret-tutkimukset tutkittavilla, joilla oli HCV-genotyypin 1, 2, 3, 4, 5 tai 6 infekti

Genotyyppi (GT)	Kliininen tutkimus	Tutkimusasetelman tiivistelmä
Aiemmin hoitamattomat ja aiemmin hoidetut* tutkittavat, ei kirroosia		
GT1	ENDURANCE-1 ^a	Maviret 8 viikon ajan (n = 351) tai 12 viikon ajan (n = 352)
	SURVEYOR-1	Maviret 8 viikon ajan (n = 34)
GT2	ENDURANCE-2	Maviret (n = 202) tai lumelääke (n = 100) 12 viikon ajan
	SURVEYOR-2 ^b	Maviret 8 viikon ajan (n = 199) tai 12 viikon ajan (n = 25)
GT3	ENDURANCE-3	Maviret 8 viikon ajan (n = 157) tai 12 viikon ajan (n = 233) Sofosbuviiri + daklatasviiri 12 viikon ajan (n = 115)

	SURVEYOR-2	Maviret 8 viikon ajan (vain aiemmin hoitamattomat, n = 29) tai 12 viikon ajan (n = 76) tai 16 viikon ajan (vain aiemmin hoidetut, n = 22)
GT4, 5, 6	ENDURANCE-4	Maviret 12 viikon ajan (n = 121)
	ENDURANCE-5,6	Maviret 8 viikon ajan (n = 75)
	SURVEYOR-1	Maviret 12 viikon ajan (n = 32)
	SURVEYOR-2 ^c	Maviret 8 viikon ajan (n = 58)
GT1-6	VOYAGE-1 ^f	Maviret 8 viikon ajan (genotyyppien 1, 2, 4, 5 ja 6 yhteydessä ja genotyypin 3 yhteydessä aiemmin hoitamattomilla) (n = 356) tai 16 viikon ajan (vain genotyypin 3 yhteydessä aiemmin hoidetuilla) (n = 6)
Aiemmin hoitamattomat ja aiemmin hoidetut* tutkittavat, joilla kirroosi		
GT1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION-1	Maviret 12 viikon ajan (n = 146)
GT3	SURVEYOR-2 ^d	Maviret 12 viikon ajan (vain aiemmin hoitamattomat, n = 64) tai 16 viikon ajan (vain aiemmin hoidetut, n = 51)
GT5, 6	ENDURANCE-5,6	Maviret 12 viikon ajan (n = 9)
GT1-6	VOYAGE-2 ^f	Maviret 12 viikon ajan (genotyyppien 1, 2, 4, 5 ja 6 yhteydessä ja genotyypin 3 yhteydessä aiemmin hoitamattomilla) (n = 157) tai 16 viikon ajan (vain genotyypin 3 yhteydessä aiemmin hoidetuilla) (n = 3)
GT1-6	EXPEDITION-8	Maviret 8 viikon ajan (n = 343) (vain aiemmin hoitamattomat)
Tutkittavat, joilla asteen 3b, 4 tai 5 krooninen munuaistauti ja mahdollisesti myös kirroosi		
GT1-6	EXPEDITION-4	Maviret 12 viikon ajan (n = 104)
GT1-6	EXPEDITION-5	Maviret 8 viikon ajan (n = 84) tai 12 viikon ajan (n = 13) tai 16 viikon ajan (n = 4)
NS5A:n estäjähoitoa ja/tai proteaasinestäjähoitoa saaneet tutkittavat, mahdollisesti myös kirroosi		
GT1, 4	MAGELLAN-1 ^e	Maviret 12 viikon ajan (n = 66) tai 16 viikon ajan (n = 47)
GT1	B16-439	Maviret 12 viikon ajan (n = 78) tai 16 viikon ajan (n = 78) tai Maviret + RBV 12 viikon ajan (n = 21) ^g
Samanaikaista HCV/HIV-1-infektiota sairastavat tutkittavat, mahdollisesti myös kirroosi		
GT1-6	EXPEDITION-2	Maviret 8 viikon ajan (n = 137) tai 12 viikon ajan (n = 16)
Maksa- tai munuaissirteen saaneet potilaat		
GT1-6	MAGELLAN-2	Maviret 12 viikon ajan (n = 100)
Nuoret tutkittavat (12 – < 18 vuotta)		
GT1-6	DORA (osa 1)	Maviret 8 viikon ajan (n = 44) tai 16 viikon ajan (n = 3)
Lapset (3 – < 12 vuotta)		
GT1-6	DORA (osa 2) ^a	Maviret 8 viikon ajan (n = 78) tai 12 viikon ajan (n = 1) tai 16 viikon ajan (n = 1)

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

a. ENDURANCE-1-tutkimuksessa oli mukana 33 tutkittavaa, joilla oli myös HIV-1-infektio. DORA-tutkimuksessa oli mukana 3 tutkittavaa, joilla oli myös HIV-1-infektio.

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

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

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

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

f. VOYAGE-1 ja VOYAGE-2 olivat alueellisia tutkimuksia Aasiassa.

g. Maviret-valmistetta ei suositella uusintahoidoksi potilaille, jotka ovat altistuneet aiemmin NS3/4A-estäjille ja/tai NS5A:n estäjille (ks. kohta 4.4).

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

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

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

Taulukko 9: SVR12-vasteet aiemmin hoitamattomilla ja aiempaa peginterferoni-, ribaviriini- ja/tai sofosbuviirihoitoa saaneilla^a aikuisilla tutkittavilla, joilla oli genotyypin 1, 2, 4, 5 tai 6 infektio ja jotka saivat hoitoa suositusajan (poolatut tiedot tutkimuksista ENDURANCE-1b, SURVEYOR 1, -2 ja EXPEDITION-1, -2^b, -4 ja -8)

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

SVR12-vaste kirroosipotilailla					
8 viikkoa	97,8 % (226/231)	100 % (26/26)	100 % (13/13)	100 % (1/1)	100 % (9/9)
12 viikkoa	96,8 % (30/31)	90,0 % (9/10)	100 % (8/8)	---	100 % (1/1)
Tulos potilailla, jotka eivät saavuttaneet SVR12-vastetta					
Virologinen epäonnistuminen hoidon aikana	0 % (0/262)	0 % (0/36)	0 % (0/21)	0 % (0/1)	0 % (0/10)
Relapsi ^c	0,4 % (1/256)	0 % (0/35)	0 % (0/20)	0 % (0/1)	0 % (0/10)
Muu ^d	1,9 % (5/262)	2,8 % (1/36)	0 % (0/21)	0 % (0/1)	0 % (0/10)

- a. Aiempaa hoitoa (peginterferoni-, ribaviriini- ja/tai sofosbuvirihoitoa) saaneiden tutkittavien prosenttiosuus oli genotyyppin 1 kohdalla 26 %, genotyyppin 2 kohdalla 14 %, genotyyppin 4 kohdalla 24 %, genotyyppin 5 kohdalla 0 % ja genotyyppin 6 kohdalla 13 %. Genotyyppin 5 tutkittavista yksikään ei ollut saanut aiempaa hoitoa, ja genotyyppin 6 tutkittavista 3 oli saanut aiempaa hoitoa.
- b. Sisältää yhteensä 154 tutkittavaa, joilla oli samanaikainen HIV-1-infektio ja jotka saivat hoitoa suositusajan (ENDURANCE-1 ja EXPEDITION-2).
- c. Relapsi määriteltiin tilanteeksi, jossa HCV:n RNA-määrä saavutti tai ylitti kvantifiointirajan (LLOQ), vaikka henkilö oli suorittanut hoidon loppuun ja hänellä oli ollut vaste hoidon päättymishetkellä.
- d. Mukana tutkittavat, jotka lopettivat hoidon haittatapahtuman vuoksi, joiden seuranta epäonnistui tai jotka keskeyttivät osallistumisensa tutkimukseen.

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

Kliininen tutkimus tutkittavilla, joilla oli genotyyppin 5 tai 6 infektio

ENDURANCE-5,6 oli avoin tutkimus, johon osallistuneilla 84 aikuisella tutkittavalla oli HCV-genotyyppin 5 (N = 23) tai genotyyppin 6 (N = 61) infektio. Mukana oli sekä aiemmin hoitamattomia tutkittavia että tutkittavia, jotka olivat saaneet aiemmin peginterferoni- (tai interferoni-) ja/tai ribaviriini- ja/tai sofosbuvirihoitoa. Tutkittaville, joilla ei ollut kirroosia, annettiin Maviret-hoitoa 8 viikon ajan, ja kompensoitunutta kirroosia sairastaville annettiin Maviret-hoitoa 12 viikon ajan. Hoidettujen 84 tutkittavan mediaani-ikä oli 59 vuotta (vaihteluväli 24–79). 27 %:lla oli HCV-genotyyppi 5 ja 73 %:lla HCV-genotyyppi 6. Tutkittavista 54 % oli naisia, 30 % oli valkoihoisia ja 68 % oli aasialaisia. 90 % ei ollut saanut aiempaa hoitoa HCV-infektioon. 11 %:lla oli kompensoitunut kirroosi.

Tutkituista yhteensä 97,6 % (82/84) saavutti SVR12-vasteen. SVR12-vasteen saavuttaneiden osuus oli 95,7 % (22/23) potilailla, joilla oli genotyyppin 5 infektio, ja 98,4 % (60/61) potilailla, joilla oli genotyyppin 6 infektio. Yhdellä aiemmin hoitamattomalla potilaalla, jolla oli genotyyppin 5 infektio eikä kirroosia, todettiin relapsi. Yhdellä aiemmin hoitamattomalla potilaalla, jolla oli genotyyppin 6 infektio ja kompensoitunut kirroosi, todettiin virologinen epäonnistuminen hoidon aikana.

Tutkittavat, joilla oli genotyyppin 1, 2, 4, 5 tai 6 infektio ja kirroosi ja jotka saivat Maviret-valmistetta 8 viikon ajan

Kahdeksan viikkoa kestäneen Maviret-hoidon tehoa ja turvallisuutta arvioitiin yksiryhmäisessä, avoimessa tutkimuksessa (EXPEDITION-8) aiemmin hoitamattomilla aikuisilla tutkittavilla, joilla oli genotyyppin 1, 2, 4, 5 tai 6 infektio ja kompensoitunut kirroosi. Hoidettujen 280 tutkittavan mediaani-ikä oli 60 vuotta (vaihteluväli: 34–88). 81,8 %:lla oli HCV-genotyyppi 1, 10 %:lla HCV-genotyyppi 2, 4,6 %:lla HCV-genotyyppi 4, 0,4 %:lla HCV-genotyyppi 5 ja 3,2 %:lla HCV-genotyyppi 6. 60 % oli miehiä ja 9,6 % oli mustaihoisia.

Tutkituista yhteensä 98,2 % (275/280) saavutti SVR12-vasteen. Yhtään hoidon virologista epäonnistumista ei todettu.

Tutkittavat, joilla oli genotyypin 3 infekti

Maviret-hoidon teho kroonista genotyypin 3 hepatiitti C -infektiota sairastavilla tutkittavilla, jotka eivät olleet saaneet aiempaa hoitoa tai joita oli hoidettu aiemmin peginterferonin, ribaviriinin ja/tai sofosbuviriin yhdistelmällä, osoitettiin kliinisessä ENDURANCE-3-tutkimuksessa (aiemmin hoitamattomat aikuiset tutkittavat, ei kirroosia), kliinisessä EXPEDITION-8-tutkimuksessa (aiemmin hoitamattomat aikuiset tutkittavat, joilla kirroosi) ja kliinisen SURVEYOR-2-tutkimuksen osassa 3 (aikuisia tutkittavia, joilla kirroosi tai ei kirroosia ja/tai anamneesissa aiempia hoitoja).

ENDURANCE-3 oli osittain satunnaistettu, avoin, aktiivikontrolloitu tutkimus, johon osallistui aiemmin hoitamattomia tutkittavia, joilla oli genotyypin 3 infekti. Tutkittavat satunnaistettiin (suhteessa 2:1) saamaan joko Maviret-hoitoa 12 viikon ajan tai sofosbuviriin ja daklatasviirin yhdistelmähoitoa 12 viikon ajan; tämän jälkeen tutkimukseen lisättiin kolmas (satunnaistamaton) ryhmä, joka sai Maviret-hoitoa 8 viikon ajan. EXPEDITION-8 oli yksiryhmäinen, avoin tutkimus aiemmin hoitamattomilla tutkittavilla, joilla oli kompensoitunut kirroosi ja genotyypin 1, 2, 3, 4, 5 tai 6 infekti ja joille annettiin Maviret-hoitoa 8 viikon ajan. SURVEYOR-2-tutkimuksen osa 3 oli avoin tutkimus, jossa arvioitiin Maviret-hoidon tehoa aiemmin hoidetuilla, genotyypin 3 infektiota sairastavilla tutkittavilla, joilla ei ollut kirroosia tai joilla oli kompensoitunut kirroosi ja joille annettiin hoitoa 16 viikon ajan. Aiempi sofosbuviriin sisältänyt hoito oli epäonnistunut 46 %:lla (42/91) aiemmin hoidetuista tutkittavista.

Taulukko 10: SVR12-vaste aiemmin hoitamattomilla, genotyypin 3 infektiota sairastavilla aikuisilla tutkittavilla, joilla ei ollut kirroosia (ENDURANCE-3)

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

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

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

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

Taulukko 11: SVR12-vasteet tutkittavilla, joilla oli genotyypin 3 infekti ja mahdollisesti myös kirroosi (SURVEYOR-2-tutkimuksen osa 3 ja EXPEDITION-8-tutkimus)

	Aiemmin hoitamattomat kirroosipotilaat	Aiemmin hoitamattomat kirroosipotilaat	Aiemmin hoidetut, kirroosia tai ei kirroosia
	Maviret 8 viikkoa (N = 63)	Maviret 12 viikkoa (N = 40)	Maviret 16 viikkoa (N = 69)
SVR	95,2 % (60/63)	97,5 % (39/40)	95,7 % (66/69)
Tulos potilailla, jotka eivät saavuttaneet SVR12-vastetta			
Virologinen epäonnistuminen hoidon aikana	0 % (0/63)	0 % (0/40)	1,4 % (1/69)
Relapsi ^a	1,6 % (1/62)	0 % (0/39)	2,9 % (2/68)
Muu ^b	3,2 % (2/63)	2,5 % (1/40)	0 % (0/69)
SVR-vasteet kirroositilanteen mukaan			
Ei kirroosia	Ei saatavilla	Ei saatavilla	95,5 % (21/22)
Kirroosi	95,2 % (60/63)	97,5 % (39/40)	95,7 % (45/47)

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

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

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

Tutkittavat, joilla oli genotyypin 3b infektio

GT3b-alatyypin on ilmoitettu suhteellisen pienellä määrällä HCV-potilaita Kiinassa ja muutamassa Etelä- ja Kaakkois-Aasian maassa mutta harvoin tämän alueen ulkopuolella. VOYAGE-1- ja VOYAGE-2-tutkimukset toteutettiin Kiinassa, Singaporessa ja Etelä-Koreassa aikuisilla tutkittavilla, joilla oli HCV-genotyyppi 1–6 mutta ei kirroosia (VOYAGE-1), ja aikuisilla tutkittavilla, joilla oli HCV-genotyyppi 1–6 ja kompensoitunut kirroosi (VOYAGE-2). Tutkittavat olivat aiemmin hoitamattomia (TN) tai saaneet aiemmin hoitoa interferonin, peginterferonin, ribaviriinin ja/tai sofosbuviriinin yhdistelmällä (TE-PRS). Kaikki tutkittavat, joilla ei ollut kirroosia, saivat Maviret-hoitoa 8 viikon ajan, ja kaikki tutkittavat, joilla oli kompensoitunut kirroosi, saivat Maviret-hoitoa 12 viikon ajan. Tästä poiketen TE-PRS-tutkittavat, joilla oli genotyypin 3 infektio, saivat Maviret-hoitoa 16 viikon ajan. VOYAGE-1-tutkimuksessa SVR12-kokonaisvasteprosentti oli 97,2 % (352/362) ja VOYAGE-2-tutkimuksessa 99,4 % (159/160).

Tutkittavilla, joilla oli genotyypin 3b infektio eikä kirroosia, SVR12-vasteprosentti oli numeerisesti pienempi, 58,3 % (7/12) (62,5 % [5/8] TN-tutkittavilla ja 50 % [2/4] TE-PRS-tutkittavilla), kuin tutkittavilla, joilla oli genotyypin 3a infektio eikä kirroosia (92,9 % [13/14]). Kolmella TN-tutkittavalla, joilla oli genotyypin 3b infektio, infektio uusiutui, ja kahdella TE-PRS-tutkittavalla, joilla oli genotyypin 3b infektio, hoito epäonnistui virologisesti hoidon aikana. Tutkittavilla, joilla oli kompensoitunut kirroosi, SVR12-kokonaisvasteprosentti oli genotyypin 3b infektion yhteydessä 87,5 % (7/8) (85,7 % [6/7] TN-tutkittavilla ja 100 % [1/1] TE-PRS-tutkittavilla) ja genotyypin 3a infektion yhteydessä 100 % (6/6). Infektio uusiutui yhdellä TN-tutkittavalla, jolla oli genotyypin 3b infektio.

SVR12-kokonaisvasteprosentti kliinisissä tutkimuksissa, ei aiempaa hoitoa / aiemmin hoidetut aikuiset tutkittavat, kirroosi / ei kirroosia

Tutkittavista, joita ei ollut hoidettu aiemmin (TN) tai joita oli hoidettu aiemmin interferonin, peginterferonin, ribaviriinin ja/tai sofosbuviriinin yhdistelmällä (TE-PRS) ja jotka saivat hoitoa suositusajan, yhteensä 97,5 % (1 395/1 431) saavutti SVR12-vasteen. Hoito epäonnistui virologisesti hoidon aikana 0,2 %:lla (3/1 431) ja infektio uusiutui hoidon jälkeen 0,9 %:lla (12/1 407).

TN- tai TE-PRS-tutkittavista, joilla oli kompensoitunut kirroosi ja jotka saivat hoitoa suositusajan, 97,1 % (431/444) saavutti SVR12-vasteen (TN-tutkittavista 97,7 % [335/343] saavutti SVR12-vasteen), kun taas 0,2 %:lla (1/444) oli virologinen epäonnistuminen hoidon aikana ja 0,9 %:lla (4/434) infektio uusiutui hoidon jälkeen.

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

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

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

Kliininen tutkimus maksa- tai munuaissiirteiden saaneilla potilailla

MAGELLAN-2 oli yksiryhmäinen, avoin tutkimus, jossa Maviret-hoitoa annettiin 12 viikon ajan 100:lle maksa- tai munuaissiirteiden saaneelle aikuispotilaalle, joilla oli genotyyppien 1–6 HCV-infektio mutta ei kirroosia. Tutkimukseen osallistui potilaita, jotka eivät olleet saaneet aiemmin HCV-lääkkeitä tai jotka olivat saaneet aiemmin eri yhdistelminä (peg)interferonia, ribaviriinia ja/tai sofosbuviiria. Poikkeuksena olivat genotyypin 3 infektiota kantavat potilaat, joista kukaan ei ollut saanut aiempaa hoitoa.

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

Elinsiirtopotilaista yhteensä 98,0 % (98/100) saavutti SVR12-vasteen. Tutkimuksessa todettiin yksi relapsi. Yhdessäkään tapauksessa ei todettu virologista epäonnistumista hoidon aikana.

Kliininen tutkimus munuaisten vajaatoimintapotilailla

EXPEDITION-5 oli avoin tutkimus, johon osallistui 101 aikuispotilasta, joilla oli genotyyppien 1–6 HCV-infektio ja joko ei kirroosia tai kompensoitunut kirroosi sekä krooninen munuaistauti, jonka aste oli 3b, 4 tai 5. Tutkimukseen osallistuneet potilaat joko eivät olleet saaneet aiemmin HCV-lääkkeitä tai olivat saaneet aiemmin eri yhdistelminä (peg)interferonia, ribaviriinia ja/tai sofosbuviiria. He saivat Maviret-valmistetta 8 viikon, 12 viikon tai 16 viikon ajan hoidon hyväksytyjen kestojen mukaisesti.

Hoidettujen 101 potilaan mediaani-ikä oli 58 vuotta (vaihteluväli 32–87). 53 %:lla oli HCV-genotyyppi 1, 27 %:lla oli HCV-genotyyppi 2, 15 %:lla oli HCV-genotyyppi 3 ja 4 %:lla oli HCV-genotyyppi 4. 59 % oli miehiä ja 73 % oli valkoihoisia. 80 % ei ollut saanut aiempaa HCV-lääkitystä. 13 %:lla potilaista oli kirroosi, ja lähtötilanteen fibroosistatus oli 65 %:lla potilaista F0 tai F1. 7 %:lla potilaista oli asteen 3b krooninen munuaistauti, 17 %:lla oli asteen 4 krooninen munuaistauti ja 76 %:lla oli asteen 5 krooninen munuaistauti (kaikki heistä saivat dialyysihoitoa). 84 potilasta sai hoitoa 8 viikon ajan, 13 potilasta sai hoitoa 12 viikon ajan ja 4 potilasta sai hoitoa 16 viikon ajan.

Tutkituista yhteensä 97 % (98/101) saavutti SVR12-vasteen. Yhdessäkään tapauksessa ei todettu hoidon virologista epäonnistumista.

Pitkäkestoisien virologisen vasteen kestävyys

Pitkän aikavälin seurantatutkimuksessa (M13-576) 99,5 %:lla (374/376) aikuisista tutkittavista, jotka olivat saavuttaneet SVR12-vasteen Maviret-valmisteen aiemmissä kliinisissä tutkimuksissa, SVR-vaste säilyi heidän viimeiseen seurantakäyntiinsä asti (seurannan keston mediaani: 35,5 kuukautta): 100 %:lla tutkittavista, jotka olivat saaneet Maviret-hoitoa 8 viikon ajan, 99,6 %:lla tutkittavista, jotka olivat saaneet Maviret-hoitoa 12 viikon ajan, ja 95,8 %:lla tutkittavista, jotka olivat saaneet Maviret-hoitoa 16 viikon ajan. Niistä kahdesta tutkittavasta, joilla SVR-vaste ei säilynyt, toisella ilmeni myöhäinen relapsi 390 päivää Maviret-hoidon jälkeen ja toinen sai eri HCV-genotyypin aiheuttaman uusintainfektion.

Iäkkäät potilaat

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

Pediatriset potilaat

Maviret-valmisteen teho, turvallisuus ja farmakokinetiikka 3 vuotta täyttäneillä alle 18-vuotiailla osoitettiin avoimessa, kaksiosaisessa DORA-tutkimuksessa. (DORA osa 1 ja DORA osa 2).

DORA-tutkimuksen osassa 1 arvioitiin Maviret-valmisteen turvallisuutta ja tehoa 12 vuotta täyttäneillä alle 18-vuotiailla nuorilla, jotka saivat Maviret-valmistetta 300 mg/120 mg (kolme 100 mg/40 mg kalvopäällysteistä tablettia) 8 tai 16 viikon ajan. Tutkimukseen osallistui 47 nuorta. Iän mediaani oli 14 vuotta (vaihteluväli: 12–17); 79 %:lla oli HCV-genotyyppi 1, 6 %:lla HCV-genotyyppi 2, 9 %:lla HCV-genotyyppi 3, 6 %:lla HCV-genotyyppi 4. 55 % oli tyttöjä, ja 11 % oli mustaihoisia. 77 % ei ollut saanut aiempaa HCV-hoitoa, 23 % oli saanut aiempaa interferonihoidoa, ja 4 %:lla oli samanaikainen HIV-infektio. Yhdelläkään tutkittavalla ei ollut kirroosia. Keskipaino oli 59 kg (vaihteluväli: 32–109 kg).

DORA-tutkimuksen osassa 1 tutkituista yhteensä 100 % (47/47) saavutti SVR12-vasteen. Yhdelläkään tutkittavalla ei todettu hoidon virologista epäonnistumista.

DORA-tutkimuksen osassa 2 arvioitiin Maviret-rakeiden turvallisuutta ja tehoa 3 vuotta täyttäneillä alle 12-vuotiailla lapsilla, jotka saivat Maviret-rakeita painon mukaan annosteltuna 8, 12 tai 16 viikon ajan. Tutkimukseen osallistui 80 lasta. Tutkittavista 18 sai pienemmän aloitusannoksen, ja tutkittavista 62 sai lopullisen suositusannoksen. Iän mediaani oli 7 vuotta (vaihteluväli: 3–11). 73 %:lla oli HCV-genotyyppi 1, 3 %:lla HCV-genotyyppi 2, 23 %:lla HCV-genotyyppi 3 ja 3 %:lla HCV-genotyyppi 4. 55 % oli tyttöjä, ja 6 % oli mustaihoisia. 97,5 % ei ollut saanut aiempaa HCV-hoitoa; 2,5 % oli saanut aiempaa interferonihoidoa, ja 1 %:lla oli samanaikainen HIV-infektio. Yhdelläkään tutkittavalla ei ollut kirroosia. Keskipaino oli 26 kg (vaihteluväli: 13–44).

DORA-tutkimuksen osassa 2 tutkituista, jotka saivat lopullisen suositusannoksen, yhteensä 98,4 % (61/62) saavutti SVR12-vasteen. Yhdelläkään tutkittavalla, joka sai lopullisen suositusannoksen, ei todettu hoidon virologista epäonnistumista. Virologinen epäonnistuminen todettiin yhdellä 9-vuotiaalla lapsella, jolla oli genotyypin 3b HCV-infektio ja joka oli saanut pienemmän aloitusannoksen. Lapsella oli NS5A:ssa K30R ja V31M lähtötilanteessa ja hoidon aikana ilmeni Y93H relapsivaiheessa. NS3:ssa ei havaittu substituutioita lähtötilanteessa eikä hoidon aikana.

5.2 Farmakokinetiikka

Maviretin vaikuttavien aineiden farmakokinetiikka esitetään taulukossa 12.

Taulukko 12: Maviretin vaikuttavien aineiden farmakokinetiikka terveillä aikuisilla

	Glekapreviiri	Pibrentasviiri
Imeytyminen		
Tabletit, T _{max} (h) ^a	5,0	5,0
Rakeet, T _{max} (h) ^a	3,0–4,0	3,0–5,0
Aterian vaikutus (verrattuna paastoon) ^b aikuisilla, tabletit	↑ 83–163 %	↑ 40–53 %
Aterian vaikutus (verrattuna paastoon) ^b , rakeet	↑ 131–168 %	↑ 56–115 %
Jakautuminen		
Sitoutuminen ihmisen plasman proteiineihin, %	97,5	> 99,9
Veri–plasma-suhde	0,57	0,62
Biotransformaatio		
Biotransformaatio	toissijainen	ei ole
Eliminaatio		
Tärkein eliminaatioreitti	Erittyminen sappeen	Erittyminen sappeen
t _{1/2} (h) vakaassa tilassa	6–9	23–29
Virtsaan erittyvä osuus annoksesta, % ^c	0,7	0
Ulosteseen erittyvä osuus annoksesta, % ^c	92,1 ^d	96,6
Kuljetus		
Minkä kuljettajaproteiinien substraatti	P-gp, BCRP ja OATP1B1/3	P-gp; BCRP ei poissuljettu

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

b. Systeemisen altistuksen keskiarvo keskirasvaisen tai runsasrasvaisen aterian yhteydessä.

c. Kerta-annos [¹⁴C]glekapreviiria tai [¹⁴C]pibrentasviiria massatasapainotutkimuksissa.

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

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

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

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

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

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

Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Rotu/etninen tausta

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

Sukupuoli

Maviret-annosta ei tarvitse muuttaa sukupuolen perusteella.

Iäkkäät potilaat

Maviret-annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäillä potilailla. HCV-positiivisten tutkittavien populaatiofarmakokineettisessä analyysissä todettiin, että analysoidussa ikähaarukassa (12–88 vuotta) ikä ei vaikuttanut kliinisesti merkittävästi glekapreviiri- eikä pibrentasviirialtistukseen.

Pediatriset potilaat

Potilaan painoon perustuvilla suositusannoksilla 3 vuotta täyttäneiden alle 12-vuotiaiden lasten altistus glekapreviirille ja pibrentasviirille oli teholtaan verrattavissa altistukseen aikuisilla vaiheen 2/3 tutkimuksissa. Maviret-tabletit soveltuvat 12 vuotta täyttäneille alle 18-vuotiaille lapsille ja lapsille, jotka painavat yli 45 kg. Rakeita ei ole tutkittu yli 12-vuotiailla lapsilla. Tabletit ja rakeet eivät ole keskenään vaihdettavissa. Glekapreviirin ja pibrentasviirin farmakokinetiikkaa ei ole varmistettu alle 3-vuotiailla tai alle 12 kg painavilla lapsilla.

Munuaisten vajaatoiminta

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

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

Maksan vajaatoiminta

Kliinistä annosta käytettäessä glekapreviirin AUC oli Child–Pugh-luokan A tutkittavilla 33 % suurempi, Child–Pugh-luokan B tutkittavilla 100 % suurempi ja Child–Pugh-luokan C tutkittavilla 11-kertaisesti suurempi kuin HCV-negatiivisilla henkilöillä, joiden maksatoiminta oli normaali. Pibrentasviirin AUC oli samaa luokkaa Child–Pugh-luokan A tutkittavilla, 26 % suurempi Child–Pugh-luokan B tutkittavilla ja 114 % suurempi Child–Pugh-luokan C tutkittavilla. Sitoutumattoman lääkeaineen pitoisuuden suureneminen tätä enemmän voi olla odotettavissa.

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Rakeen ydin

Kopovidoni

Tokofersolaani

Propyleeniglykolimonokaprylaatti

Kolloidinen piidioksidi

Kroskarmelloosinatrium (vain glekapreviirirakeissa)

Natriumstearyylifumaraatti

Rakeen päällyste

Hypromelloosi (E464)

Laktoosimonohydraatti

Titaanidioksidi

Makrogoli

Punainen rautaoksidi (E172)

Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Päällystetyt Maviret-rakeet toimitetaan polyeteenitereftalaatti (PET) / alumiini / polyeteenikalvo - annospusseissa, jotka on pakattu pahvipakkaukseen. Yksi pahvipakkaus sisältää 28 annospussia.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/17/1213/003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 26. heinäkuuta 2017
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22. maaliskuuta 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

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

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Kalvopäällysteisten tablettien erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
SAKSA

tai

AbbVie Logistics B.V
Zuiderzeelaan 53
8017 JV Zwolle
ALANKOMAAT

Lääkevalmisteiden painetuissa pakkausselosteissa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvun haltijan nimi ja osoite.

Päällystetyt rakeet, annospussi -valmisteen erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

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

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

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

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

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULOMPI PAHVIPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Maviret 100 mg/40 mg kalvopäällysteiset tabletit
glekapreviiri/pibrentasviiri

2. VAIKUTTAVAT AINEET

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

kalvopäällysteiset tabletit

84 (4 x 21) kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1213/001

13. ERÄNUMERO <, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT>

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

maviret 100 mg/40 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

SISEMPI PAHVIPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Maviret 100 mg/40 mg kalvopäällysteiset tabletit
glekapreviiri/pibrentasviiri

2. VAIKUTTAVAT AINEET

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

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

kalvopäällysteiset tabletit

21 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

Ota kerran päivässä kaikki yhdessä läpipainopakkauksessa olevat 3 tablettia ruoan kanssa

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1213/001

13. ERÄNUMERO <, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT>

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

maviret 100 mg/40 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

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

LÄPIPAINOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Maviret 100 mg/40 mg tabletit
glekapreviiri/pibrentasviiri

2. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI

AbbVie (logona)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO <, LUOVUTUS- JA TUOTEKODIT>

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PAHVIPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Maviret 50 mg/20 mg päällystetyt rakeet, annospussi
glekapreviiri/pibrentasviiri

2. VAIKUTTAVAT AINEET

Yksi annospussi sisältää 50 mg glekapreviiria ja 20 mg pibrentasviiria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosia ja propyleeniglykolia. Katso lisätiedot pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

päällystetyt rakeet

28 annospussia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1213/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

maviret 50 mg/20 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ANNOSPUSSI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Maviret 50 mg/20 mg päällystetyt rakeet, annospussi
glekapreviiri/pibrentasviiri
suun kautta

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

AbbVie (logona)

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Maviret 100 mg/40 mg kalvopäällysteiset tabletit glekapreviiri/pibrentasviiri

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

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

1. Mitä Maviret on ja mihin sitä käytetään

Maviret on viruslääke, jota käytetään aikuisilla ja 3-vuotiailla ja sitä vanhemmilla lapsilla pitkäaikaisen (kroonisen) C-hepatiitin hoitoon. Se on hepatiitti C -viruksen aiheuttama maksatulehdus. Maviretin vaikuttavat aineet ovat glekapreviiri ja pibrentasviiri.

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

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

Älä ota Maviret-lääkettä jos:

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

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

Varoitukset ja varotoimet

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

- muita maksavaivoja kuin C-hepatiitti
- nykyinen tai aiempi hepatiitti B -virusinfektio
- diabetes. Veresi glukoosipitoisuutta on ehkä seurattava tavallista tarkemmin ja/tai diabeteshoitoasi pitää muuttaa Maviret-hoidon aloittamisen jälkeen. Joidenkin potilaiden verensokeripitoisuus on pienentynyt (hypoglykemia) Maviret-valmisteen kaltaisilla lääkkeillä annettavan hoidon aloittamisen jälkeen.

Verikokeet

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

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

Lapset

Älä anna tätä lääkettä alle 3-vuotiaille tai alle 12 kg painaville lapsille. Maviret-lääkkeen käyttöä alle 3-vuotiaille tai alle 12 kg painavilla lapsilla ei ole vielä tutkittu.

Muut lääkevalmisteet ja Maviret

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

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

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

*Lääkärisi saattaa teettää verikokeita aiempaa tiheämmin veren hyytymisen tarkistamiseksi.

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

Raskaus ja raskauden ehkäisy

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

Imetys

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

Ajaminen ja koneiden käyttö

Maviret ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä työkalujen tai koneiden käyttökykyyn.

Maviret sisältää laktoosia

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

Maviret sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Maviret-lääkettä käytetään

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäritä tai apteekista, jos olet epävarma. Lääkäri kertoo, miten pitkään Maviret-valmistetta käytetään. Maviret-tabletit on tarkoitettu aikuisille, 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille tai vähintään 45 kg painaville lapsille. Maviret-päällystetyt rakeet on tarkoitettu 3 – < 12-vuotiaille ja 12 – <45 kg painaville lapsille.

Annostus

Suosittelun annos aikuisille, 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille lapsille tai vähintään 45 kg painaville lapsille on kolme Maviret 100 mg/40 mg -tablettia yhtä aikaa kerran päivässä.

Yhdessä läpipainopakkauksessa olevat kolme tablettia muodostavat yhden vuorokausiannoksen.

Lääkkeen ottaminen

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

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

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

Jos otat enemmän Maviret-lääkettä kuin sinun pitäisi

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

Jos unohdat ottaa Maviret-lääkettä

On tärkeää, ettet unohda ottaa Maviret-lääkeannosta.

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

- Jos huomaat asian **18 tunnin kuluessa** Maviret-lääkkeen tavanomaisesta ottoajankohdasta, ota annos mahdollisimman pian. Ota sitten seuraava annos tavanomaiseen aikaan.
- Jos huomaat asian **18 tunnin tai yli 18 tunnin kuluttua** Maviret-lääkkeen tavanomaisesta ottoajankohdasta, odota ja ota seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos huomaat jonkin seuraavista haittavaikutuksista:

Hyvin yleiset: voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä

- voimakas väsymys
- päänsärky

Yleiset: voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä

- pahoinvointi
- ripuli
- voimattomuus tai energian puute
- maksan toimintaa mittaavan arvon (bilirubiini) suureneminen laboratoriotutkimuksessa

Melko harvinainen: voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta

- kasvojen, huulten, kielen, kurkun, vatsan, käsivarsien tai jalkojen turpoaminen

Tuntematon: koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

- kutina

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. Maviretin säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja läpipainopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Maviret sisältää

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

Maviret sisältää laktoosia ja natriumia. Ks. kohta 2.

Maviret-lääkkeen kuvaus ja pakkauskoko

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

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

Myyntiluvan haltija

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

Valmistaja

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

tai

AbbVie Logistics B.V
Zuiderzeelaan 53
8017 JV Zwolle
Alankomaat

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АБВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

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 22983201

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Ελλάδα

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

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

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

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Maviret 50 mg/20 mg päällystetyt rakeet, annospussi glekapreviiri/pibrentasviiri

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin lapsesi aloittaa tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää lapsellesi tärkeitä tietoja.

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Maviret on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin lapsesi ottaa Maviret-valmistetta
3. Miten Maviret-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Maviret-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa
7. Käyttöohjeet

1. Mitä Maviret on ja mihin sitä käytetään

Maviret on viruslääke, jota käytetään vähintään 3-vuotiaiden lasten pitkäaikaisen (kroonisen) C-hepatiitin hoitoon. Se on hepatiitti C -viruksen aiheuttama maksatulehdus. Maviretin vaikuttavat aineet ovat glekapreviiri ja pibrentasviiri.

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

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin lapsesi ottaa Maviret-valmistetta

Älä anna Maviret-valmistetta

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

Älä anna lapsellesi Maviret-valmistetta, jos jokin edellä mainituista koskee häntä. Jos olet epävarma, kysy neuvoa lapsesi lääkäriltä tai apteekkihenkilökunnalta ennen Maviretin antamista.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lapsesi lääkärin kanssa, jos hänellä on jokin seuraavista, sillä lääkäri haluaa kenties seurata lapsesi vointia tavallista tarkemmin:

- muita maksavaivoja kuin C-hepatiitti
- nykyinen tai aiempi hepatiitti B -virusinfektio
- diabetes. Lapsesi veren glukoosipitoisuutta on ehkä seurattava tavallista tarkemmin ja/tai diabeteshoitoa pitää muuttaa Maviret-hoidon aloittamisen jälkeen. Joidenkin potilaiden verensokeripitoisuus on pienentynyt (hypoglykemia) Maviret-valmisteen kaltaisilla lääkkeillä annettavan hoidon aloittamisen jälkeen.

Verikokeet

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

- arvioida Maviret-hoidon soveltuvuuden lapsellesi ja päättää hoidon keston
- selvittää, onko hoito vaikuttanut ja onko hepatiitti C -virus poistunut lapsesi elimistöstä.

Alle 3-vuotiaat lapset

Älä anna tätä lääkettä alle 3-vuotiaille tai alle 12 kg painaville lapsille. Maviret-valmisteen käyttöä alle 3-vuotiailla tai alle 12 kg painavilla lapsilla ei ole vielä tutkittu.

Muut lääkevalmisteet ja Maviret

Kerro lapsesi lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos hän parhaillaan käyttää, on äskettäin käyttänyt tai saattaa joutua käyttämään muita lääkkeitä.

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

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

*Lapsesi lääkärisi saattaa teettää verikokeita aiempaa tiheämmin veren hyytymisen tarkistamiseksi.

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

Maviret sisältää laktoosia

Jos lääkäri on kertonut, että lapsellasi on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen antamista.

Maviret sisältää propyleeniglykolia

Tämä lääkevalmiste sisältää 4 mg propyleeniglykolia per annospussi.

Maviret sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annospussi eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Maviret-valmistetta käytetään

Anna tätä lääkettä juuri siten kuin lapsesi lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lapsesi lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma. Päälystetyt Maviret-rakeet on tarkoitettu 3 vuotta täyttäneille alle 12-vuotiaille lapsille, jotka painavat vähintään 12 kg mutta alle 45 kg. Maviret-tabletit on tarkoitettu aikuisille, vähintään 12-vuotiaille lapsille tai vähintään 45 kg painaville lapsille.

Lapsesi lääkäri kertoo, miten pitkään lapsesi täytyy käyttää Maviret-valmistetta.

Annostus

Suosittelun annos 3 vuotta täyttäneille alle 12-vuotiaille lapsille perustuu lapsen painoon ja on esitetty alla olevassa taulukossa.

Lapsen paino (kg)	Kerran päivässä otettava annospussien määrä
Vähintään 12 kg mutta alle 20 kg	3 annospussia
Vähintään 20 kg mutta alle 30 kg	4 annospussia
Vähintään 30 kg mutta alle 45 kg	5 annospussia

Jos lapsi painaa 45 kg tai enemmän, keskustele lapsesi lääkärin kanssa mahdollisuudesta antaa lapsellesi Maviret-tabletteja.

Miten Maviret-valmistetta käytetään

- Anna Maviret kerran päivässä juuri ennen ateriaa tai välipalaa tai heti sen jälkeen.
- Sekoita annospussissa olevat rakeet pieneen määrään suositeltua ruokaa ja nielaise. Rakeita ei saa murskata tai pureskella (käyttöohjeissa on luettelo sopivista ruoka-aineista).
- Älä anna Maviret-rakeita letkuruokinnan avulla.

Jos lapsesi oksentaa Maviret-lääkkeen ottamisen jälkeen, se voi vaikuttaa lapsesi veren Maviret-lääkepitoisuuksiin. Tämä voi heikentää Maviretin tehoa.

- Jos lapsesi oksentaa alle 3 tunnin kuluessa Maviretin ottamisesta, anna hänelle uusi annos.
- Jos lapsesi oksentaa yli 3 tunnin kuluttua Maviretin ottamisesta, uutta annosta ei tarvitse antaa. Anna seuraava annos tavanomaiseen aikaan.

Jos lapsesi ottaa enemmän Maviret-valmistetta kuin hänen pitäisi

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

Jos unohdat antaa Maviret-valmistetta

On tärkeää, ettei Maviret-lääkeannosta unohda ottaa.

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

- Jos huomaat asian 18 tunnin kuluessa Maviret-lääkkeen tavanomaisesta ottoajankohdasta, anna annos mahdollisimman pian. Anna sitten seuraava annos tavanomaiseen aikaan.
- Jos huomaat asian 18 tunnin tai yli 18 tunnin kuluttua Maviret-lääkkeen tavanomaisesta ottoajankohdasta, odota ja anna seuraava annos tavanomaiseen aikaan. Älä anna kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

Kerro lapsesi lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos huomaat jonkin seuraavista haittavaikutuksista:

Hyvin yleiset: voi esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä

- voimakas väsymys
- päänsärky

Yleiset: voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä

- pahoinvointi
- ripuli
- voimattomuus tai energian puute
- maksan toimintaa mittaavan arvon (bilirubiini) suureneminen laboratoriotutkimuksessa

Melko harvinainen: voi esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta

- kasvojen, huulten, kielen, kurkun, vatsan, käsivarsien tai jalkojen turpoaminen

Tuntematon: koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin

- kutina

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. Maviret-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja annospussissa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän EXP jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Maviret sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat glekapreviiri ja pibrentasviiri. Yksi annospussi sisältää 50 mg glekapreviiriä ja 20 mg pibrentasviiriä.
- Muut aineet ovat: kopovidoni, tokofersolaani, propyleeniglykolimonokaprylaatti, kolloidinen piidioksidi, kroskarmelloosinatrium (vain glekapreviirirakeissa), natriumstearyylifumaraatti, hypromelloosi (E464), laktoosimonohydraatti, titaaniidioksidi, makrogoli, punainen rautaoksidi (E172), keltainen rautaoksidi (E172).

Maviret sisältää laktoosia, propyleeniglykolia ja natriumia. Ks. kohta 2.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Päällystetyt Maviret-rakeet toimitetaan polyesteri/alumiini/polyeteenikalvo-annospusseissa, jotka on pakattu pahvipakkaukseen. Yksi pahvipakkaus sisältää 28 annospussia. Annospussissa on vaaleanpunaisia ja keltaisia rakeita.

Myyntiluvan haltija

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Saksa

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АБВИ ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

España

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

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Malta

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

Nederland

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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

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

Slovenija
AbbVie 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 60

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

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

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

7. Käyttöohjeet

Lue kohta 7 kokonaan ennen annospussissa olevien Maviret-rakeiden käyttöä.

Vaihe 1. Ota esille lapsesi lääkärin määräämä määrä annospusseja

Lapsen paino (kg)	Kerran päivässä otettava annospussien määrä	Ruoan määrä (suunnilleen)
Vähintään 12 kg mutta alle 20 kg	3 annospussia	Noin 1–2 teelusikallista (5–10 ml) jotain vaiheessa 2 lueteltua suositeltua ruoka-ainetta.
Vähintään 20 kg mutta alle 30 kg	4 annospussia	
Vähintään 30 kg mutta alle 45 kg	5 annospussia	

Jos lapsi painaa 45 kg tai enemmän, keskustele lapsesi lääkärin kanssa mahdollisuudesta antaa lapsellesi Maviret-tabletteja.

Älä anna viittä annospussia enempää.

Vaihe 2. Valitse ruoka, johon sekoitat Maviret-rakeet



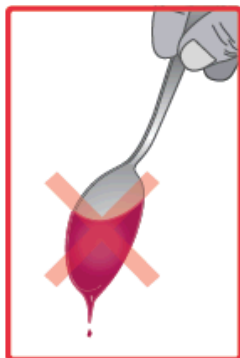
Sopiva ruoka on sellainen, joka pysyy lusikassa. Ruoan täytyy olla pehmeää, mutta ei nestemäistä, ja sellaista, että sen voi nielaista purematta.

Esimerkkejä suositeltavista ruoista:

- ✓ kreikkalainen jogurtti
- ✓ tuorejuusto
- ✓ maapähkinävoi
- ✓ suklaalevite
- ✓ sakea hillo
- ✓ muu ruoka, joka pysyy lusikassa

Huomaa: Sen lisäksi, että rakeet sekoitetaan ruokaan, Maviret otetaan aterian tai välipalan yhteydessä tai heti sen jälkeen. Ruoka, johon rakeet sekoitetaan, ei korvaa ateriaa tai välipalaa, jonka yhteydessä Maviret otetaan.

Älä käytä elintarvikkeita, jotka voivat valua pois lusikasta, koska lääke saattaa liueta nopeasti, maistua kitkerältä ja menettää osan tehostaan. **Älä** käytä mitään sellaista ruokaa, jolle lapsesi on allerginen.



Esimerkkejä ruoista, joita **ei** pidä käyttää:

- ✗ nesteet ja nestemäiset ruoka-aineet
- ✗ omenasose
- ✗ lämmitetty tai pakastettu ruoka tai neste
- ✗ leipä tai muu pureskeltava ruoka
- ✗ muu kuin kreikkalainen jogurtti
- ✗ vauvanruoka
- ✗ ruoka, joka valuu pois lusikasta

Lisätietoja sopivista ruoista saat ottamalla yhteyttä lapsesi lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan.

Vaihe 3. Ota tarvittavat välineet esille



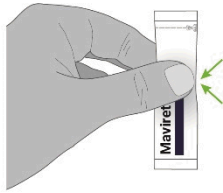
Aseta seuraavat puhtaalle alustalle:

- annospussikotelo
- pehmeä ruoka
- sekoittamiseen soveltuva kulho
- teelusikka
- sakset



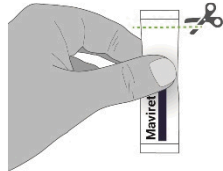
Vaihe 4. Mittaa ruoka

- Aseta kulhoon pieni määrä (1–2 teelusikallista tai 5–10 ml) pehmeää ruokaa.
- Pusseissa olevat rakeet ovat erittäin pieniä ja ruoan laittaminen kulhoon varmistaa, ettei rakeita joudu hukkaan.



Vaihe 5. Valmistele annospussi avaamista varten

- Annospussin yläreunassa on katkoviiva.
- Pidä annospussia pystyasennossa ja taputa annospussia sen yläreunasta. Taputtele, kunnes kaikki rakeet ovat annospussin pohjalla.
- Varmista, että kaikki rakeet ovat annospussin pohjalla, tunnustelemalla annospussin yläreunaa huolellisesti.



Vaihe 6. Leikkaa annospussi auki yläreunasta

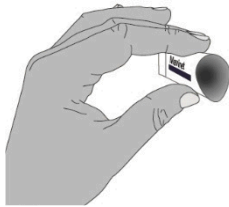
- Nipistä annospussi sormien väliin siten, että kaikki rakeet jäävät sormien alapuolella.
- Avaa annospussi saksilla ja leikkaa annospussin yläreuna kokonaan pois.

Ole tarkkana, etteivät pienet rakeet pääse putoamaan pussista.



Vaihe 7. Kaada rakeet kulhoon

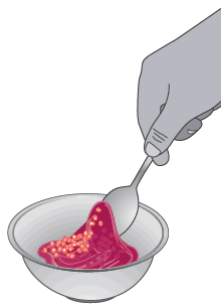
- Varmista, että annospussi on kokonaan auki.
- Kaada kaikki (vaaleanpunaiset ja keltaiset) rakeet pussista kulhoon, ruoan sekaan.
- Taputtele annospussin pohjaa, jottei pussin pohjalle jää yhtään rautta.
- Tyhjennä kaikki lapsesi vuorokausiannoksen muodostavat annospussit samalla tavalla.



Vaihe 8. Tarkista annospussi

Varmista, ettei pussiin ole jäänyt rakeita, katsomalla jokaisen annospussin sisään.

Annospussiin **ei saa** jäädä yhtään rakeita. Lääke ei toimi tehokkaasti, jos annos jää vajaaksi.

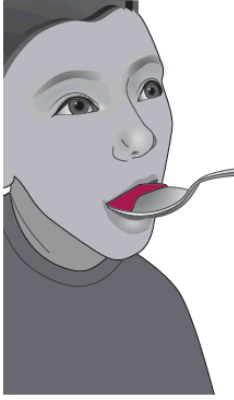


Vaihe 9. Sekoita

- Sekoita rakeet varovasti ruoan joukkoon teelusikalla.
- **Älä** murskaa rakeita. Jos murskaat rakeet, seokseen tulee kitkerä maku.
- **Älä** säilytä seosta, vaan anna se heti lapsellesi.

Seos voi ruveta maistumaan kitkerältä, ellei sitä anneta viiden minuutin sisällä sen valmistamisesta.

Ellei seosta ole annettu 15 minuutin sisällä sen valmistamisesta, lääkkeen teho saattaa heiketä. Heitä seos pois ja aloita alusta.



Vaihe 10. Anna lääke

- Ota teelusikkaan pieni määrä seosta.
- Huolehdi, että lapsesi nielaisee seoksen purematta.
- Toista, kunnes lapsesi on niellyt kaiken seoksen.
- Jos kulhoon jää rakeita, lisää ruokaa ja sekoita. Anna seos lapsellesi.
- Varmista, että lapsesi saa koko annoksen.

⚠ Jos unohdat antaa lapsellesi annoksen, lue ohjeet kohdasta 3 ”Miten Maviret-valmistetta käytetään”.



Vaihe 11. Tarkista seuraavan päivän annos

Varmista, että jäljellä on riittävä määrä annospusseja lapsesi seuraavaa Maviret-annosta varten.

Jos tarvitset lisää lääkettä, ota yhteyttä lapsesi lääkäriin tai apteekkihenkilökuntaan.