

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Maviret 100 mg/40 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg glekaprevir og 40 mg pibrentasvir.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 7,48 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett (tablett).

Rosa, avlange, bikonvekse filmdrasjerte tabletter, størrelse på 18,8 mm x 10,0 mm, merket på den ene siden med «NXT».

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Maviret er indisert til behandling av kronisk hepatitt C-virus (HCV)-infeksjon hos voksne og barn i alderen 3 år og eldre (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Maviret bør initieres og overvåkes av lege med erfaring med behandling av pasienter med HCV-infeksjon.

Dosering

Voksne, ungdom i alderen 12 år og eldre eller barn som veier minst 45 kg

Anbefalt oral dose Maviret er 300 mg/120 mg (3 tabletter à 100 mg/40 mg) tatt samtidig, én gang daglig sammen med mat (se pkt. 5.2).

Anbefalt behandlingsvarighet med Maviret for HCV-infiserte pasienter med genotype 1, 2, 3, 4, 5 eller 6 med kompensert leversykdom (med eller uten cirrhose) er oppgitt i tabell 1 og tabell 2.

Tabell 1: Anbefalt behandlingsvarighet med Maviret for pasienter uten tidligere HCV-behandling

Genotype	Anbefalt behandlingsvarighet	
	Uten cirrhose	Cirrhose
GT 1, 2, 3, 4, 5, 6	8 uker	8 uker

Tabell 2: Anbefalt behandlingsvarighet med Maviret for pasienter med behandlingssvikt med peg-IFN + ribavirin +/- sofosbuvir, eller sofosbuvir + ribavirin

Genotype	Anbefalt behandlingsvarighet	
	Uten cirrhose	Cirrhose
GT 1, 2, 4-6	8 uker	12 uker
GT 3	16 uker	16 uker

For pasienter med behandlingssvikt med en NS3/4A- og/eller en NS5A-hemmer, se pkt. 4.4.

Glemt dose

Dersom man glemmer en dose med Maviret, kan den forskrevne dosen tas innen 18 timer etter at den skulle ha blitt tatt. Dersom det har gått mer enn 18 timer siden Maviret vanligvis tas, skal **ikke** den glemte dosen tas, og pasienten skal ta neste dose i henhold til den vanlige doseringstidsplanen. Pasienter skal informeres om å ikke ta dobbel dose.

Dersom pasienten kaster opp innen 3 timer etter dosering, bør en ekstra dose Maviret tas. Dersom pasienten kaster opp mer enn 3 timer etter dosering, er det ikke nødvendig med en ekstra dose Maviret.

Eldre

Ingen dosejustering av Maviret er nødvendig hos eldre pasienter (se pkt. 5.1 og 5.2)

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering av Maviret er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon av enhver grad, inkludert pasienter som får dialyse (se pkt. 5.1 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering av Maviret er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A). Maviret er ikke anbefalt til pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B), og er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Lever- eller nyretransplanterte pasienter

En 12 ukers behandlingsvarighet er vurdert og anbefales hos lever- eller nyretransplanterte pasienter med eller uten cirrhose (se pkt. 5.1). En behandlingsvarighet på 16 uker bør vurderes hos genotype 3-infiserte pasienter som tidligere er behandlet med peg-IFN + ribavirin +/- sofosbuvir, eller sofosbuvir + ribavirin.

Pasienter koinfisert med hiv-1

Følg doseringsanbefalingene i tabell 1 og 2. For doseringsanbefalinger for antivirale hiv-midler, se pkt. 4.5.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Maviret hos barn under 3 år eller som veier under 12 kg har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Maviret drasjerte granulatformulering er beregnet til bruk hos barn i alderen 3 til under 12 år og som veier 12 kg til under 45 kg. Se preparatomtalen for Maviret drasjert granulat i dosepose for doseringsveiledning basert på kroppsvekt. Siden formuleringene har ulike farmakokinetiske profiler, er ikke tablettene og det drasjerte granulatet byttbare. Det er derfor nødvendig med et fullstendig behandlingsforløp med samme formulering (se pkt. 5.2).

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Pasienter bør instrueres til å svelge tablettene hele med mat, og ikke tygge, knuse eller dele opp tablettene, da dette kan endre virkestoffenes biotilgjengelighet (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C) (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2).

Samtidig bruk av preparater som inneholder atazanavir, atorvastatin, simvastatin, dabigatraneteksilat, preparater som inneholder etinylostradiol, kraftige P-gp- og CYP3A-induktorer (f.eks. rifampicin, karbamazepin, johannesurt (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, fenytoin og primidon) (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Reaktivering av hepatitt B-virus

Tilfeller av reaktivering av hepatitt B-virus (HBV), noen fatale, er rapportert under eller etter behandling med direktevirkende antivirale midler. HBV-screening bør utføres hos alle pasienter før oppstart av behandling. HBV/HCV-koinfiserte pasienter har risiko for HBV-reaktivering, og bør derfor monitoreres og håndteres etter gjeldende kliniske retningslinjer.

Nedsatt leverfunksjon

Mavret er ikke anbefalt hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B) og er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C) (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

Pasienter som har opplevd behandlingssvikt med et regime med NS5A- og/eller NS3/4A-hemmer

Genotype 1-infiserte (og et svært begrenset antall genotype 4-infiserte) pasienter med tidligere behandlingssvikt med regimer som kan medføre resistens mot glekaprevir/pibrentasvir ble undersøkt i studiene MAGELLAN-1 og B16-439 (pkt. 5.1). Som forventet var risikoen for svikt høyest blant de som var eksponert for begge klassene. En prediktiv resistensalgoritme for risiko for svikt på bakgrunn av resistens ved baseline er ikke etablert. Akkumulert dobbeltklasseresistens var et generelt funn hos pasienter som mislyktes med rebehandling med glekaprevir/pibrentasvir i MAGELLAN-1. Ingen rebehandlingsdata er tilgjengelige for pasienter infisert med genotypene 2, 3, 5 eller 6. Mavret er ikke anbefalt til rebehandling av pasienter som tidligere har blitt eksponert for NS3/4A- og/eller NS5A-hemmere.

Legemiddelinteraksjoner

Samtidig administrering er ikke anbefalt med flere legemidler som beskrevet i pkt. 4.5.

Bruk hos pasienter med diabetes

Diabetikere kan oppleve forbedret glukosekontroll etter behandlingsstart med direktevirkende antivirale legemidler mot hepatitt C (DAA). Dette kan gi symptomatisk hypoglykemi. Glukosenivåer bør monitoreres nøye, spesielt de første tre månedene av behandlingen, og diabetesbehandlingen bør endres ved behov. Legen som er ansvarlig for pasientens diabetesbehandling bør informeres ved oppstart av behandling med direktevirkende antivirale legemidler (DAA).

Laktose

Maviret inneholder laktose. Dette legemidlet bør ikke brukes av pasienter med sjeldne arvelige tilstander som galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Mulighet for at Maviret påvirker andre legemidler

Glekaprevir og pibrentasvir hemmer P-glykoprotein (P-gp), brystkrefresistensprotein (BCRP) og organisk aniontransportør-polypeptid (OATP) 1B1/3. Samtidig administrering av Maviret kan øke plasmakonsentrasjonen av legemidler som er substrater for P-gp (f.eks. dabigatraneteksilat, digoksin), BCRP (f.eks. rosuvastatin) eller OATP1B1/3 (f.eks. atorvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin). Se tabell 3 for spesifikke anbefalinger for interaksjoner med sensitive substrater for P-gp, BCRP og OATP1B1/3. For andre substrater for P-gp, BCRP eller OATP1B1/3 kan dosejustering være nødvendig.

Glekaprevir og pibrentasvir er svake hemmere av cytokrom P450 (CYP) 3A og uridin-glukuronosyltransferase (UGT) 1A1 *in vivo*. Klinisk signifikante økninger av eksponering ble ikke sett for sensitive substrater for CYP3A (midazolam, felodipin) eller UGT1A1 (raltegravir) når de ble gitt sammen med Maviret.

Både glekaprevir og pibrentasvir hemmer gallesalteksportpumpen (BSEP) *in vitro*.

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

Pasienter som behandles med vitamin K-antagonister

Ettersom leverfunksjonen kan endre seg under behandling med Maviret, anbefales nøye overvåking av internasjonalt normalisert ratio (INR)-verdier.

Mulighet for at andre legemidler påvirker Maviret

Bruk med kraftige induktorer av P-gp/CYP3A

Legemidler som er kraftige induktorer av P-gp og CYP3A (f.eks. rifampicin, karbamazepin, johannesurt (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, fenytoin og primidon) kan redusere plasmakonsentrasjonen av glekaprevir eller pibrentasvir signifikant, og kan føre til nedsatt terapeutisk effekt av Maviret eller tap av virologisk respons. Samtidig administrering av slike legemidler med Maviret er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Samtidig administrering av Maviret og legemidler som er moderate induktorer av P-gp/CYP3A kan redusere plasmakonsentrasjonen av glekaprevir og pibrentasvir (f.eks. okskarbazepin, eslikarbazepin, lumakافت, crizotinib). Samtidig administrering av moderate induktorer er ikke anbefalt (se pkt. 4.4).

Glekaprevir og pibrentasvir er substrater for efflukstransportørene P-gp og/eller BCRP. Glekaprevir er også substrat for de hepatiske opptakstransportørene OATP1B1/3. Samtidig administrering av Maviret og legemidler som hemmer P-gp og BCRP (f.eks. ciklosporin, kobicistat, dronedaron, itrakonazol, ketokonazol, ritonavir) kan redusere eliminasjonen av glekaprevir og pibrentasvir og dermed øke plasmaeksponeringen av de antivirale midlene. Legemidler som hemmer OATP1B1/3 (f.eks. elvitegravir, ciklosporin, darunavir, lopinavir) øker systemisk konsentrasjon av glekaprevir.

Etablerte og andre mulige legemiddelinteraksjoner

Tabell 3 viser minste kvadraters gjennomsnittsratio (90 % konfidensintervall)-effekt på konsentrasjon av Maviret og noen vanlige legemidler gitt samtidig. Retningen på pilen indikerer retningen av endringen i eksponeringen (C_{max} , AUC og C_{min}) for glekaprevir, pibrentasvir og legemidlet som er administrert samtidig (\uparrow = økning (mer enn 25 %), \downarrow = reduksjon (mer enn 20 %), \leftrightarrow = ingen endring (lik eller mindre enn 20 % reduksjon eller 25 % økning)). Dette er ikke en uttømmende liste. Samtlige interaksjonsstudier ble utført hos voksne.

Tabell 3: Interaksjoner mellom Maviret og andre legemidler

Legemidler etter terapeutiske områder/mulig interaksjonsmekanisme	Effekt på legemiddel-nivåer	C_{max}	AUC	C_{min}	Kliniske kommentarer
ANGIOTENSIN II-RESEPTORBLOKKERE					
Losartan 50 mg enkeltdose	\uparrow losartan	2,51 (2,00, 3,15)	1,56 (1,28, 1,89)	--	Ingen dosejustering er nødvendig.
	\uparrow losartan karboksylsyrer	2,18 (1,88, 2,53)	\leftrightarrow	--	
Valsartan 80 mg enkeltdose (Hemming av OATP1B1/3)	\uparrow valsartan	1,36 (1,17, 1,58)	1,31 (1,16, 1,49)	--	Ingen dosejustering er nødvendig.
ANTIARYTMIKA					
Digoksin 0,5 mg enkeltdose (Hemming av P-gp)	\uparrow digoksin	1,72 (1,45, 2,04)	1,48 (1,40, 1,57)	--	Det anbefales å utvise forsiktighet og å utføre terapeutisk konsentrasjonsmåling av digoksin.
ANTIKOAGULANTIA					
Dabigatraneteksilat 150 mg enkeltdose (Hemming av P-gp)	\uparrow dabigatran	2,05 (1,72, 2,44)	2,38 (2,11, 2,70)	--	Samtidig bruk er kontraindisert (se pkt. 4.3).
ANTIPILEPTIKA					
Karbamazepin 200 mg to ganger daglig (Induksjon av P-gp/CYP3A)	\downarrow glekaprevir	0,33 (0,27, 0,41)	0,34 (0,28, 0,40)	--	Samtidig bruk kan føre til redusert terapeutisk effekt av Maviret og er kontraindisert (se pkt. 4.3).
	\downarrow pibrentasvir	0,50 (0,42, 0,59)	0,49 (0,43, 0,55)	--	
Fenytoin, fenobarbital, primidon	Ikke undersøkt. Forventet: \downarrow glekaprevir og \downarrow pibrentasvir				

ANTIMYKOBAKTERIELLE MIDLER					
Rifampicin 600 mg enkeltdose (Hemmer av OATP1B1/3)	↑ glekaprevir	6,52 (5,06, 8,41)	8,55 (7,01, 10,4)	--	Samtidig bruk er kontraindisert (se pkt. 4.3).
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Rifampicin 600 mg én gang daglig ^a (Induksjon av P- gp/BCRP/CYP3A)	↓ glekaprevir	0,14 (0,11, 0,19)	0,12 (0,09, 0,15)	--	
	↓ pibrentasvir	0,17 (0,14, 0,20)	0,13 (0,11, 0,15)	--	
PRODUKTER SOM INNEHOLDER ETINYLØSTRADIOL					
Etinyløstradiol (EE)/norgestimant 35 mikrog/ 250 mikrog én gang daglig	↑ EE	1,31 (1,24, 1,38)	1,28 (1,23, 1,32)	1,38 (1,25, 1,52)	Samtidig bruk av Maviret og produkter som inneholder etinyløstradiol er kontraindisert pga. risiko for økning av ALAT (se pkt. 4.3).
	↑ norel- gestromin	↔	1,44 (1,34, 1,54)	1,45 (1,33, 1,58)	
	↑ norgestrel	1,54 (1,34, 1,76)	1,63 (1,50, 1,76)	1,75 (1,62, 1,89)	
EE/Levonorgestrel 20 mikrog/ 100 mikrog én gang daglig	↑ EE	1,30 (1,18, 1,44)	1,40 (1,33, 1,48)	1,56 (1,41, 1,72)	Ingen dosejustering er nødvendig med levonorgestrel, noretindron eller norgestimant som kontraseptivt progestagen.
	↑ norgestrel	1,37 (1,23, 1,52)	1,68 (1,57, 1,80)	1,77 (1,58, 1,98)	
PLANTEBASERTE LEGEMIDLER					
Johannesurt (<i>Hypericum perforatum</i>) (Induksjon av P-gp/CYP3A)	Ikke undersøkt. Forventet: ↓ glekaprevir og ↓ pibrentasvir				Samtidig bruk kan føre til redusert terapeutisk effekt av Maviret og er kontraindisert (se pkt. 4.3).
ANTIVIRALE HIV-MIDLER					
Atazanavir + ritonavir 300/100 mg én gang daglig ^b	↑ glekaprevir	≥ 4,06 (3,15, 5,23)	≥ 6,53 (5,24, 8,14)	≥ 14,3 (9,85, 20,7)	Samtidig bruk med atazanavir er kontraindisert pga. risiko for økning av ALAT (se pkt. 4.3).
	↑ pibrentasvir	≥ 1,29 (1,15, 1,45)	≥ 1,64 (1,48, 1,82)	≥ 2,29 (1,95, 2,68)	
Darunavir + ritonavir 800/100 mg én gang daglig	↑ glekaprevir	3,09 (2,26, 4,20)	4,97 (3,62, 6,84)	8,24 (4,40, 15,4)	Samtidig bruk med darunavir er ikke anbefalt.
	↔ pibrentasvir	↔	↔	1,66 (1,25, 2,21)	
Efavirenz/ emtricitabin/ tenofovir- disoproksilfumarat 600/200/300 mg én gang daglig	↑ tenofovir	↔	1,29 (1,23, 1,35)	1,38 (1,31, 1,46)	Samtidig bruk med efavirenz kan føre til redusert terapeutisk effekt av Maviret og er ikke anbefalt. Det forventes ingen
	Effekten av efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproksilfumarat på glekaprevir og pibrentasvir ble ikke kvantifisert direkte i				

	denne studien, men eksponeringen av glekaprevir og pibrentasvir var signifikant lavere enn historiske kontroller.				klinisk signifikant interaksjon med tenofovir-disoproksilfumarat.
Elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofoviralfenamid (P-gp-, BCRP-, og OATP-hemming av kobicistat, OATP-hemming av elvitegravir)	↔ tenofovir	↔	↔	↔	Ingen dosejustering er nødvendig.
	↑ glekaprevir	2,50 (2,08, 3,00)	3,05 (2,55, 3,64)	4,58 (3,15, 6,65)	
	↑ pibrentasvir	↔	1,57 (1,39, 1,76)	1,89 (1,63, 2,19)	
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig	↑ glekaprevir	2,55 (1,84, 3,52)	4,38 (3,02, 6,36)	18,6 (10,4, 33,5)	Samtidig bruk er ikke anbefalt.
	↑ pibrentasvir	1,40 (1,17, 1,67)	2,46 (2,07, 2,92)	5,24 (4,18, 6,58)	
Raltegravir 400 mg to ganger daglig (Hemming av UGT1A1)	↑ raltegravir	1,34 (0,89, 1,98)	1,47 (1,15, 1,87)	2,64 (1,42, 4,91)	Ingen dosejustering er nødvendig.
ANTIVIRALE HCV-MIDLER					
Sofosbuvir 400 mg enkeltdose (P-gp-/BCRP-hemming)	↑ sofosbuvir	1,66 (1,23, 2,22)	2,25 (1,86, 2,72)	--	Ingen dosejustering er nødvendig.
	↑ GS-331007	↔	↔	1,85 (1,67, 2,04)	
	↔ glekaprevir	↔	↔	↔	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	↔	
HMG-COA-REDUKTASEHEMMER					
Atorvastatin 10 mg én gang daglig (Hemming av OATP1B1/3, P-gp, BCRP, CYP3A)	↑ atorvastatin	22,0 (16,4, 29,5)	8,28 (6,06, 11,3)	--	Samtidig bruk med atorvastatin og simvastatin er kontraindisert (se pkt. 4.3).
	↑ simvastatin	1,99 (1,60, 2,48)	2,32 (1,93, 2,79)	--	
Simvastatin 5 mg én gang daglig (Hemming av OATP1B1/3, P-gp, BCRP)	↑ simvastatinsyre	10,7 (7,88, 14,6)	4,48 (3,11, 6,46)	--	

Lovastatin 10 mg én gang daglig (Hemming av OATP1B1/3, P-gp, BCRP)	↑ lovastatin	↔	1,70 (1,40, 2,06)	--	Samtidig bruk er ikke anbefalt. Dersom det brukes, bør lovastatindosen ikke overstige 20 mg daglig, og pasienten bør overvåkes.
	↑ lovastatin- syre	5,73 (4,65, 7,07)	4,10 (3,45, 4,87)	--	
Pravastatin 10 mg én gang daglig (Hemming av OATP1B1/3)	↑ pravastatin	2,23 (1,87, 2,65)	2,30 (1,91, 2,76)	--	Det anbefales å utvise forsiktighet. Pravastatindosen bør ikke overstige 20 mg daglig,
Rosuvastatin 5 mg én gang daglig (Hemming av OATP1B1/3, BCRP)	↑ rosuvastatin	5,62 (4,80, 6,59)	2,15 (1,88, 2,46)	--	rosuvastatindosen bør ikke overstige 5 mg daglig.
Fluvastatin Pitavastatin	Ikke undersøkt. Forventet: ↑ fluvastatin og ↑ pitavastatin				Interaksjon med fluvastatin og pitavastatin er sannsynlig, og det er anbefalt å utvise forsiktighet ved kombinasjonen. En lav statindose anbefales ved oppstart av DAA- behandling.
IMMUNOSUPPRESSIVA					
Ciklosporin 100 mg enkeltdose	↑ glekaprevir ^c	1,30 (0,95, 1,78)	1,37 (1,13, 1,66)	1,34 (1,12, 1,60)	Maviret anbefales ikke til bruk hos pasienter som har behov for faste doser med ciklosporin > 100 mg daglig. Hvis kombinasjonen ikke kan unngås, kan bruken vurderes dersom nytteverdi veier opp for risikoen, med nøye klinisk overvåkning.
	↑ pibrentasvir	↔	↔	1,26 (1,15, 1,37)	
Ciklosporin 400 mg enkeltdose	↑ glekaprevir	4,51 (3,63, 6,05)	5,08 (4,11, 6,29)	--	Hvis kombinasjonen ikke kan unngås, kan bruken vurderes dersom nytteverdi veier opp for risikoen, med nøye klinisk overvåkning.
	↑ pibrentasvir	↔	1,93 (1,78, 2,09)	--	
Takrolimus 1 mg enkeltdose (Hemming av CYP3A4 og P-gp)	↑ takrolimus	1,50 (1,24, 1,82)	1,45 (1,24, 1,70)	--	Kombinasjonen av Maviret og takrolimus bør brukes med forsiktighet. En
	↔ glekaprevir	↔	↔	↔	

	↔ pibrentasvir	↔	↔	↔	økning av takrolimus-eksponering forventes. Det anbefales derfor serum-konsentrasjonsmåling av takrolimus med dosejusteringer av takrolimus i samsvar med dette.
PROTONPUMPEHEMMERE					
Omeprazol 20 mg én gang daglig	↓ glekaprevir	0,78 (0,60, 1,00)	0,71 (0,58, 0,86)	--	Ingen dosejustering er nødvendig.
(Øker gastrisk pH-verdi)	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Omeprazol 40 mg én gang daglig (1 time før frokost)	↓ glekaprevir	0,36 (0,21, 0,59)	0,49 (0,35, 0,68)	--	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Omeprazol 40 mg én gang daglig (på kvelden uten mat)	↓ glekaprevir	0,54 (0,44, 0,65)	0,51 (0,45, 0,59)	--	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
VITAMIN K-ANTAGONISTER					
Vitamin K-antagonister	Ikke undersøkt.				Nøye overvåking av INR anbefales med alle vitamin K-antagonister. Dette skyldes endringer i leverfunksjon under behandling med Maviret.

DAA=direktevirkende antivirale midler

- Effekt av rifampicin på glekaprevir og pibrentasvir 24 timer etter siste dose med rifampicin.
- Det er rapportert effekt av atazanavir og ritonavir ved den første dosen med glekaprevir og pibrentasvir.
- HCV-infiserte transplanterte pasienter som fikk en median ciklosporindose på 100 mg daglig hadde en glekaprevir-eksponering som var økt 2,4 ganger mot de som ikke fikk ciklosporin.

Ytterligere legemiddelinteraksjonsstudier ble utført med følgende legemidler og viste ingen klinisk signifikante interaksjoner med Maviret: abakavir, amlodipin, buprenorfin, koffein, deksamfetamin, dolutegravir, emtricitabin, felodipin, lamivudin, lamotrigin, metadon, midazolam, nalokson, noretindron eller andre prevensjonsmidler med kun progesterin, rilpivirin, tenofovirafenamid og tolbutamid.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data (utfallet av mindre enn 300 graviditeter) på bruk av glekaprevir eller pibrentasvir hos gravide kvinner.

Studier gjort på rotter/mus med glekaprevir eller pibrentasvir indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet. Maternal toksisitet forbundet med embryoføtal bortgang er observert hos kanin med glekaprevir, og dette utelukket vurdering av glekaprevir ved klinisk eksponering hos denne arten (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetstiltak anbefales ikke Maviret ved graviditet.

Amming

Det er ukjent om glekaprevir eller pibrentasvir blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakokinetiske data fra dyr har vist at glekaprevir og pibrentasvir skilles ut i melk (se pkt. 5.3 for detaljer). En risiko for barnet som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Maviret skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det finnes ingen data fra mennesker angående effekt av glekaprevir og/eller pibrentasvir på fertilitet. Dyrestudier indikerer ingen skadelige effekter av glekaprevir eller pibrentasvir på fertilitet ved høyere eksponering enn det som er anbefalt dose hos mennesker (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Maviret har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

I samlede kliniske fase 2- og 3-studier med voksne pasienter med genotype 1, 2, 3, 4, 5 eller 6 HCV-infeksjon som fikk Maviret, var de vanligst rapporterte bivirkningene (forekomst $\geq 10\%$) hodepine og fatigue. Mindre enn 0,1 % av pasientene som ble behandlet med Maviret hadde alvorlige bivirkninger (transitorisk iskemisk anfall). Andelen pasienter behandlet med Maviret som seponerte behandlingen permanent på grunn av bivirkninger var 0,1 %.

Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger er identifisert i fase 2- og 3-registreringsstudier hos HCV-infiserte voksne med eller uten cirrhose behandlet med Maviret i 8, 12 eller 16 uker, eller ved bruk etter markedsføring. Bivirkningene er listet opp nedenfor etter organklassesystem og frekvens. Frekvensene er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) eller ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 4: Bivirkninger som er identifisert ved bruk av Maviret

Frekvens	Bivirkninger
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	
Mindre vanlige	angioødem
<i>Sykdommer i nervesystemet</i>	
Svært vanlige	hodepine
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	
Vanlige	diaré, kvalme
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	
Ikke kjent	pruritus
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	
Svært vanlige	fatigue
Vanlige	asteni
<i>Undersøkelser</i>	
Vanlige	økning i total bilirubin

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Bivirkninger hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, inkludert pasienter på dialyse

Sikkerhet av Maviret hos pasienter med kronisk nyresvikt (inkludert pasienter på dialyse) og genotype 1, 2, 3, 4, 5 eller 6 kronisk HCV-infeksjon med kompensert leversykdom (med eller uten cirrhose) ble vurdert hos voksne i EXPEDITION-4 (n=104) og EXPEDITION-5 (n=101). De vanligste bivirkningene hos pasientene med alvorlig nedsatt nyrefunksjon var pruritus (17 %) og fatigue (12 %) i EXPEDITION-4 og pruritus (14,9 %) i EXPEDITION-5.

Bivirkninger hos lever- eller nyretransplanterte pasienter

Sikkerheten til Maviret ble vurdert hos 100 tidligere lever- eller nyretransplanterte voksne pasienter med kronisk HCV-infeksjon genotype 1, 2, 3, 4 eller 6 uten cirrhose (MAGELLAN-2). Den samlede sikkerhetsprofilen hos transplanterte pasienter var sammenlignbar med det som ble observert hos pasienter i fase 2 og 3 studier. Bivirkninger observert hos flere enn eller lik 5 % av pasientene som fikk Maviret i 12 uker var hodepine (17 %), fatigue (16 %), kvalme (8 %) og kløe (7 %).

Sikkerhet hos pasienter koinfisert med HCV/hiv-1

Den samlede sikkerhetsprofilen hos voksne pasienter koinfisert med HCV/hiv-1 (ENDURANCE-1 og EXPEDITION-2) var sammenlignbar med sikkerhetsprofilen observert hos voksne pasienter med HCV-monoinfeksjon.

Pediatrik populasjon

Sikkerheten til Maviret hos HCV GT1-6-infiserte ungdom er basert på data fra en fase 2/3 åpen studie hos 47 pasienter i alderen 12 år til < 18 år behandlet med Maviret i 8 til 16 uker (DORA-del 1). Bivirkningene observert var sammenlignbare med de som ble observert i kliniske studier med Maviret hos voksne.

Økning av serumbilirubin

Økning av totalbilirubin på minst 2 ganger øvre normalverdi (ULN) ble observert hos 1,3 % av pasientene, relatert til glekaprevirmediert hemming av bilirubintransportører og metabolisme. Økning i bilirubin var asymptomatisk, forbigående og oppstod typisk tidlig i behandlingen. Økning i bilirubin var hovedsakelig indirekte og ikke forbundet med økning av ALAT. Direkte hyperbilirubinemi ble rapportert hos 0,3 % av pasientene.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

De høyeste dokumenterte dosene gitt til friske frivillige er 1200 mg glekaprevir én gang daglig i 7 dager, og 600 mg pibrentasvir én gang daglig i 10 dager. Asymptomatisk økning i serum-ALAT ($> 5 \times \text{ULN}$) ble sett hos 1 av 70 friske personer etter flere doser med glekaprevir (700 mg eller 800 mg) én gang daglig i ≥ 7 dager. Ved tilfeller av overdose skal pasienten overvåkes for tegn og symptomer på toksisitet (se pkt. 4.8). Hensiktsmessig symptomatisk behandling bør iverksettes umiddelbart. Glekaprevir og pibrentasvir blir ikke signifikant eliminert ved hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk, direktevirkende antivirale midler, ATC-kode: J05AP57

Virkningsmekanisme

Maviret er en fast dosekombinasjon av to pangenotypiske, direktevirkende antivirale midler, glekaprevir (NS3/4A-proteasehemmer) og pibrentasvir (NS5A-hemmer) som er rettet mot flere stadier av HCV-virusets livssyklus.

Glekaprevir

Glekaprevir er en pangenotypisk hemmer av HCV NS3/4A-protease, som er nødvendig for proteolytisk spaltning av HCV-kodet polyprotein (til modne former av NS3-, NS4A-, NS4B-, NS5A-, og NS5B-proteiner) og er avgjørende for viral replikasjon.

Pibrentasvir

Pibrentasvir er en pangenotypisk hemmer av HCV NS5A, som er nødvendig for viral RNA-replikasjon og viriondannelse. Virkningsmekanismen til pibrentasvir er karakterisert basert på studier av antiviral aktivitet i cellekultur og ved kartlegging av legemiddelresistens.

Antiviral aktivitet

EC_{50} -verdiene for glekaprevir og pibrentasvir mot fullengde- eller kimære replikoner som koder NS3 eller NS5A fra laboratoriestammer, er presentert i tabell 5.

Tabell 5. Aktivitet av glekaprevir og pibrentasvir mot HCV-genotype 1-6 replikoncellelinjer

Undertype av HCV	Glekaprevir EC_{50} , nM	Pibrentasvir EC_{50} , nM
1a	0,85	0,0018
1b	0,94	0,0043
2a	2,2	0,0023
2b	4,6	0,0019
3a	1,9	0,0021
4a	2,8	0,0019
5a	NA	0,0014
6a	0,86	0,0028

NA = ikke tilgjengelig

Aktiviteten til glekaprevir *in vitro* ble også undersøkt i et biokjemisk assay, med tilsvarende lave EC_{50} -verdier på tvers av genotypene.

EC_{50} -verdiene til glekaprevir og pibrentasvir mot kimære replikoner som koder NS3 eller NS5A fra kliniske isolater er presentert i tabell 6.

Tabell 6. Aktivitet av glekaprevir og pibrentasvir mot transiente replikoner som inneholder NS3 eller NS5A fra kliniske isolater av HCV-genotype 1-6

Undertyp e av HCV	Glekaprevir		Pibrentasvir	
	Antall kliniske isolater	Median EC ₅₀ , nM (variasjon)	Antall kliniske isolater	Median EC ₅₀ , nM (variasjon)
1a	11	0,08 (0,05 - 0,12)	11	0,0009 (0,0006 - 0,0017)
1b	9	0,29 (0,20 - 0,68)	8	0,0027 (0,0014 - 0,0035)
2a	4	1,6 (0,66 - 1,9)	6	0,0009 (0,0005 - 0,0019)
2b	4	2,2 (1,4 - 3,2)	11	0,0013 (0,0011 - 0,0019)
3a	2	2,3 (0,71 - 3,8)	14	0,0007 (0,0005 - 0,0017)
4a	6	0,41 (0,31 - 0,55)	8	0,0005 (0,0003 - 0,0013)
4b	NA	NA	3	0,0012 (0,0005 - 0,0018)
4d	3	0,17 (0,13 - 0,25)	7	0,0014 (0,0010 - 0,0018)
5a	1	0,12	1	0,0011
6a	NA	NA	3	0,0007 (0,0006 - 0,0010)
6e	NA	NA	1	0,0008
6p	NA	NA	1	0,0005

NA = ikke tilgjengelig

Resistens

I cellekultur

Aminosyresubstitusjoner i NS3 eller NS5A selektert i cellekultur eller viktige for hemmerklassen ble karakterisert fenotypisk i replikoner.

Viktige substitusjoner for HCV-proteasehemmerklassen i posisjonene 36, 43, 54, 55, 56, 155, 166 eller 170 i NS3, hadde ingen innvirkning på aktiviteten til glekaprevir. Substitusjoner ved aminosyreposisjon 168 i NS3 hadde ingen innvirkning hos genotype 2, mens enkelte substitusjoner ved posisjon 168 reduserte følsomheten for glekaprevir opptil 55 ganger (genotype 1, 3, 4) eller reduserte følsomheten med > 100 ganger (genotype 6). Noen substitusjoner ved posisjon 156 reduserte følsomheten for glekaprevir (genotype 1 til 4) med > 100 ganger. Substitusjoner ved aminosyreposisjon 80 reduserte ikke følsomheten for glekaprevir, bortsett fra hos Q80R hos genotype 3a, som viste 21 ganger nedsatt følsomhet for glekaprevir.

Enkeltsubstitusjoner som er viktige for NS5A-hemmerklassen i posisjonene 24, 28, 30, 31, 58, 92 eller 93 i NS5A hos genotype 1 til 6 hadde ingen innvirkning på aktiviteten av pibrentasvir. Spesifikt hos genotype 3a var det ingen innvirkning på aktiviteten av pibrentasvir fra A30K eller Y93H. Noen kombinasjoner av substitusjoner hos genotype 1a og 3a (inkludert A30K + Y93H hos genotype 3a) viste redusert følsomhet for pibrentasvir. Tilstedeværelse av naturlig forekommende polymorfisme K30 og M31 i NS5A reduserte følsomheten for pibrentasvir 24 ganger for genotype 3b-replikon i forhold til aktiviteten til pibrentasvir i genotype 3a-replikon.

I kliniske studier

Studier med behandlingsnaive voksne pasienter og voksne pasienter som tidligere er behandlet med peginterferon (pegIFN), ribavirin (RBV) og/eller sofosbuvir, med eller uten cirrhose

22 av omtrent 2300 pasienter behandlet med Maviret i 8, 12 eller 16 uker i kliniske fase 2- og 3-registreringsstudier opplevde virologisk svikt (2 med genotype 1-infeksjon, 2 med genotype 2-infeksjon, 18 med genotype 3-infeksjon).

Blant de 2 genotype 1-infiserte pasientene som opplevde virologisk svikt, var det én som hadde de behandlingsrelaterte substitusjonene A156V i NS3 og Q30R/L31M/H58D i NS5A, og én hadde Q30R/H58D (mens Y93N var til stede både ved baseline og etter avsluttet behandling) i NS5A.

Blant de 2 genotype 2-infiserte pasientene ble det ikke sett behandlingsrelaterte substitusjoner i NS3 eller NS5A (M31-polymorfien i NS5A var til stede både ved baseline og etter avsluttet behandling hos begge pasienter).

Blant de 18 genotype 3-infiserte pasientene som ble behandlet med Maviret i 8, 12 eller 16 uker som opplevde virologisk svikt, ble de behandlingsrelaterte NS3-substitusjonene Y56H/N, Q80K/R, A156G eller Q168L/R sett hos 11 pasienter. A166S eller Q168R var til stede både ved baseline og etter avsluttet behandling hos 5 pasienter. De behandlingsrelaterte NS5A-substitusjonene M28G, A30G/K, L31F, P58T eller Y93H ble sett hos 16 pasienter, og 13 pasienter hadde A30K (n=9) eller Y93H (n=5) ved baseline og etter avsluttet behandling.

Studier med voksne pasienter med eller uten kompensert cirrhose som var tidligere behandlet med NS3/4A-protease- og/eller NS5A-hemmere

10 av 113 pasienter som ble behandlet med Maviret i MAGELLAN-1-studien i 12 eller 16 uker, opplevde virologisk svikt. Blant de 10 genotype 1-infiserte pasientene med virologisk svikt ble de behandlingsrelaterte NS3-substitusjonene V36A/M, R155K/T, A156G/T/V eller D168A/T sett hos 7 pasienter. 5 av de 10 hadde kombinasjoner av V36M, Y56H, R155K/T eller D168A/E i NS3 ved baseline og etter avsluttet behandling. Alle pasientene infisert med genotype 1 med virologisk svikt hadde én eller flere av NS5A-substitusjonene L/M28M/T/V, Q30E/G/H/K/L/R, L31M, P32-delesjon, H58C/D eller Y93H ved baseline, med ytterligere behandlingsrelaterte NS5A-substitusjoner M28A/G, P29Q/R, Q30K, H58D eller Y93H sett hos 7 pasienter ved tidspunktet for svikt.

Tretten av de 177 pasientene med kronisk HCV GT1-infeksjon (alle tilfeller av virologisk svikt hadde GT1a-infeksjon) som var tidligere behandlet med NS5A-hemmer + SOF behandlet med Maviret i studie B16-439 i 12 uker (9 av 13) eller 16 uker (4 av 13), opplevde virologisk svikt. Blant de 13 tilfellene av virologisk svikt ble det observert behandlingsrelaterte NS3-substitusjoner hos 4 pasienter ved tidspunktet for svikt: A156V (n=2) eller R155W + A156G (n=2); 3 av disse 4 pasientene hadde også Q80K ved baseline og ved tidspunktet for svikt. Ved baseline hadde 12 av 13 tilfeller av virologisk svikt én eller flere NS5A-polymorfier påvist ved karakteristiske aminosyreposisjoner (M28V/T, Q30E/H/N/R, L31M/V, H58D, E62D/Q eller Y93H/N) og 10 av 13 utviklet ytterligere NS5A-substitusjoner (M28A/S/T (n=3), Q30N (n=1), L31M/V (n=2), P32-delesjon (n=1), H58D (n=4), E62D (n=1)) ved tidspunktet for behandlingssvikt.

Effekt av HCV-aminosyrepolymerfisme ved baseline på behandlingsrespons

En samlet analyse av behandlingsnaive voksne pasienter og voksne pasienter tidligere behandlet med pegylert interferon, ribavirin og/eller sofosbuvir som fikk Maviret i kliniske fase 2- og fase 3-studier ble utført for å utforske sammenhengen mellom polymerfisme ved baseline og behandlingsresultat, og for å beskrive substitusjoner sett ved virologisk svikt. Polymerfismer ved baseline tilhørende en undertypespesifikk referansesekvens ved aminosyreposisjon 155, 156 og 168 i NS3, og 24, 28, 30, 31, 58, 92 og 93 i NS5A ble vurdert med en 15 % påvisningsterskel ved neste generasjons sekvensering. Polymerfismer ved baseline i NS3 ble påvist hos 1,1 % (9/845), 0,8 % (3/398), 1,6 % (10/613), 1,2 % (2/164), 41,9 % (13/31) og 2,9 % (1/34) av pasienter med henholdsvis HCV-infeksjon av genotype 1,

2, 3, 4, 5 og 6. Polymorfisme ved baseline i NS5A ble påvist hos 26,8 % (225/841), 79,8 % (331/415), 22,1 % (136/615), 49,7 % (80/161), 12,9 % (4/31) og 54,1 % (20/37) av pasienter med henholdsvis HCV-infeksjon av genotype 1, 2, 3, 4, 5 og 6.

Genotype 1, 2, 4, 5 og 6: Polymorfisme ved baseline i genotype 1, 2, 4, 5 og 6 hadde ingen innvirkning på behandlingsresultatet.

Genotype 3: Hos pasienter som fikk det anbefalte regimet (n=313), hadde polymorfisme ved baseline i NS5A (inkludert Y93H) eller NS3 ingen relevant innvirkning på behandlingsresultatet. Alle pasientene (15/15) med Y93H og 77 % (17/22) med A30K i NS5A ved baseline oppnådde SVR12. Den totale forekomsten av A30K og Y93H ved baseline var henholdsvis 7,0 % og 4,8 %. Muligheten til å vurdere effekt av polymorfisme ved baseline i NS5A var redusert hos behandlingsnaive pasienter med cirrhose og hos pasienter som tidligere hadde vært behandlet, på grunn av lav forekomst av A30K (3,0 %, 4/132) eller Y93H (3,8 %, 5/132).

Kryssresistens

In vitro-data indikerer at størstedelen av de resistensassosierte substitusjonene i NS5A ved aminosyreposisjon 24, 28, 30, 31, 58, 92, eller 93 som gir resistens mot ombitasvir, daklatasvir, ledipasvir, elbasvir eller velpatasvir fortsatte å være følsomme for pibrentasvir. Noen kombinasjoner av NS5A-substitusjoner ved disse posisjonene viste redusert følsomhet for pibrentasvir. Glekaprevir var fullt aktivt mot resistensassosierte substitusjoner i NS5A, mens pibrentasvir var fullt aktivt mot resistensassosierte substitusjoner i NS3. Både glekaprevir og pibrentasvir var fullt aktive mot substitusjoner assosiert med resistens mot NS5B-nukleotid- og ikke-nukleotidhemmere.

Klinisk effekt og sikkerhet

Tabell 7 oppsummerer kliniske studier som er utført med Maviret hos voksne og ungdom med HCV-infeksjon av genotype 1, 2, 3, 4, 5 eller 6.

Tabell 7: Kliniske studier som er utført med Maviret hos pasienter med HCV-infeksjon av genotype 1, 2, 3, 4, 5 eller 6

Genotype (GT)	Klinisk studie	Oppsummering av studiedesign
BN og TB-PRS pasienter uten cirrhose		
GT1	ENDURANCE-1 ^a	Maviret i 8 uker (n=351) eller 12 uker (n=352)
	SURVEYOR-1	Maviret i 8 uker (n=34)
GT2	ENDURANCE-2	Maviret (n=202) eller placebo (n=100) i 12 uker
	SURVEYOR-2 ^b	Maviret i 8 uker (n=199) eller 12 uker (n=25)
GT3	ENDURANCE-3	Maviret i 8 uker (n=157) eller 12 uker (n=233) Sofosbuvir + daklatasvir i 12 uker (n=115)
	SURVEYOR-2	Maviret i 8 uker (kun BN, n=29) eller 12 uker (n=76) eller 16 uker (kun TB, n=22)
GT4, 5, 6	ENDURANCE-4	Maviret i 12 uker (n=121)
	ENDURANCE-5,6	Maviret i 8 uker (n=75)
	SURVEYOR-1	Maviret i 12 uker (n=32)
	SURVEYOR-2 ^c	Maviret i 8 uker (n=58)
GT1-6	VOYAGE-1 ^f	Maviret i 8 uker (GT1, 2, 4, 5, og 6 og GT3 BN) (n=356) eller 16 uker (kun GT3 TB) (n=6)
BN og TB-PRS pasienter med cirrhose		
GT1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION-1	Maviret i 12 uker (n=146)
GT3	SURVEYOR-2 ^d	Maviret i 12 uker (kun BN, n=64) eller 16 uker (kun TB, n=51)
GT5, 6	ENDURANCE-	Maviret i 12 uker (n=9)

	5,6	
GT1-6	VOYAGE-2 ^f	Maviret i 12 uker (GT1, 2, 4, 5, og 6 og GT3 BN) (n=157) eller 16 uker (kun GT3 TB) (n=3)
GT1-6	EXPEDITION-8	Maviret i 8 uker (n=343) (kun BN)
Pasienter med kronisk nyresvikt stadium 3b, 4 og 5, med eller uten cirrhose		
GT1-6	EXPEDITION-4	Maviret i 12 uker (n=104)
GT1-6	EXPEDITION-5	Maviret i 8 uker (n=84) eller 12 uker (n=13) eller 16 uker (n=4)
Pasienter tidligere behandlet med NS5A-hemmere og/eller PI, med eller uten cirrhose		
GT1, 4	MAGELLAN-1 ^e	Maviret i 12 uker (n=66) eller 16 uker (n=47)
GT1	B16-439	Maviret i 12 uker (n=78) eller 16 uker (n=78) eller Maviret + RBV i 12 uker (n=21) ^g
HCV/hiv-1-koinfiserte pasienter med eller uten cirrhose		
GT1-6	EXPEDITION-2	Maviret i 8 uker (n=137) eller 12 uker (n=16)
Lever- eller nyretransplanterte pasienter		
GT1-6	MAGELLAN-2	Maviret i 12 uker (n=100)
Unge pasienter (12 til < 18 år)		
GT1-6	DORA (del 1) ^a	Maviret i 8 uker (n=44) eller 16 uker (n=3)

BN=behandlingsnaive, TB-PRS=tidligere behandlet (inkluderer tidligere behandling som inkluderte pegIFN (eller IFN) og/eller RBV og /eller sofosbuvir), PI=proteasehemmer

a. ENDURANCE-1 inkluderte 33 pasienter koinfisert med hiv-1. DORA inkluderte 2 pasienter koinfisert med hiv-1.

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

c. GT3 uten cirrhose fra SURVEYOR-2 del 1 og 2 - Maviret i 8 uker (n=29) eller 12 uker (n=54), GT3 uten cirrhose fra SURVEYOR-2 del 3 - Maviret i 12 uker (n=22) eller 16 uker (n=22).

d. GT3 med cirrhose fra SURVEYOR-2 del 2 - Maviret i 12 uker (n=24) eller 16 uker (n=4), GT3 med cirrhose fra SURVEYOR-2 del 3 - Maviret i 12 uker (n=40) eller 16 uker (n=47).

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

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

g. Maviret er ikke anbefalt til rebehandling av pasienter som tidligere har blitt eksponert for NS3/4A- og/eller NS5A-hemmere (se pkt. 4.4).

Serumverdier av HCV-RNA ble målt i de kliniske studiene ved bruk av Roche COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV-test (versjon 2.0) med en nedre grenseverdi for kvantifisering (LLOQ) på 15 IE/ml (med unntak av SURVEYOR-1 og SURVEYOR-2, som brukte Roche COBAS TaqMan real-time revers transkriptase-PCR (RT-PCR) assay v. 2.0, med en LLOQ på 25 IE/ml). Vedvarende virologisk respons (SVR12), definert som HCV-RNA mindre enn LLOQ ved 12 uker etter opphør av behandling, var det primære endepunktet i alle studiene for å bestemme kureringsraten av HCV.

Kliniske studier med behandlingsnaive eller tidligere behandlede pasienter med eller uten cirrhose

Av de 2409 behandlede voksne pasientene med kompensert leversykdom (med eller uten cirrhose) som enten var behandlingsnaive eller behandlet tidligere med kombinasjoner av peginterferon, ribavirin og/eller sofosbuvir, var median alder 53 år (variasjon: 19 til 88), 73,3 % var behandlingsnaive, 26,7 % var tidligere behandlet med en kombinasjon med enten sofosbuvir, ribavirin og/eller peginterferon, 40,3 % hadde HCV-genotype 1, 19,8 % hadde HCV-genotype 2, 27,8 % hadde genotype 3, 8,1 % hadde genotype 4, 3,4 % hadde genotype 5-6, 13,1 % var ≥ 65 år, 56,6 % var menn, 6,2 % var av afrikansk opprinnelse, 12,3 % hadde cirrhose, 4,3 % hadde alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresvikt, 20,0 % hadde kroppsmasseindeks på minst 30 kg/m², 7,7 % var koinfisert med hiv-1, og median HCV-RNA-verdi ved baseline var 6,2 log₁₀ IE/ml.

Tabell 8: SVR12 hos voksne pasienter, behandlingsnaive og tidligere behandlet^a med peginterferon, ribavirin og/eller sofosbuvir infisert med genotype 1, 2, 4, 5 og 6 som fikk anbefalt behandlingsvarighet (samlede data fra ENDURANCE-1^b, SURVEYOR-1, -2 og EXPEDITION-1, -2^b, -4 og -8)

	Genotype 1	Genotype 2	Genotype 4	Genotype 5	Genotype 6
SVR12 hos pasienter uten cirrhose					
8 uker	99,2 % (470/474)	98,1 % (202/206)	95,2 % (59/62)	100 % (2/2)	92,3 % (12/13)
Utfall for pasienter uten SVR12					
VS under behandling	0,2 % (1/474)	0 % (0/206)	0 % (0/62)	0 % (0/2)	0 % (0/13)
Tilbakefall ^c	0 % (0/471)	1,0 % (2/204)	0 % (0/61)	0 % (0/2)	0 % (0/13)
Annet ^d	0,6 % (3/474)	1,0 % (2/206)	4,8 % (3/62)	0 % (0/2)	7,7 % (1/13)
SVR12 hos pasienter med cirrhose					
8 uker	97,8 % (226/231)	100 % (26/26)	100 % (13/13)	100 % (1/1)	100 % (9/9)
12 uker	96,8 % (30/31)	90,0 % (9/10)	100 % (8/8)	---	100 % (1/1)
Utfall for pasienter uten SVR12					
VS under behandling	0 % (0/262)	0 % (0/36)	0 % (0/21)	0 % (0/1)	0 % (0/10)
Tilbakefall ^c	0,4 % (1/256)	0 % (0/35)	0 % (0/20)	0 % (0/1)	0 % (0/10)
Annet ^d	1,9 % (5/262)	2,8 % (1/36)	0 % (0/21)	0 % (0/1)	0 % (0/10)

VS=virologisk svikt

- a. Prosentandel pasienter tidligere behandlet med PRS er 26 %, 14 %, 24 %, 0 % og 13 % for henholdsvis genotype 1, 2, 4, 5 og 6. Ingen av GT5-pasientene var TB-PRS, og 3 GT6-pasienter var TB-PRS.
- b. Inkludert totalt 154 pasienter koinfisert med hiv-1 i ENDURANCE-1 og EXPEDITION-2 som fikk anbefalt behandlingsvarighet.
- c. Tilbakefall er definert som HCV-RNA \geq LLOQ etter «end-of-treatment»-respons blant de som fullførte behandlingen.
- d. Inkludert pasienter som avsluttet på grunn av bivirkninger, ikke gjennomførte oppfølging, eller pasienter som trakk seg.

Av genotype 1-, 2-, 4-, 5- eller 6-infiserte pasienter med terminal nyresvikt som deltok i EXPEDITION-4, oppnådde 97,8 % (91/93) SVR12 uten virologisk svikt.

Klinisk studie hos pasienter med genotype 5- eller 6-infeksjon

ENDURANCE-5,6 var en åpen studie hos 84 HCV GT5 (n=23) eller 6-infiserte (n=61) BN eller TB-PRS voksne pasienter. Pasienter uten cirrhose fikk Maviret i 8 uker og pasienter med kompensert cirrhose fikk Maviret i 12 uker. Av de 84 pasientene som ble behandlet var median alder 59 år (variasjon 24-79), 27 % hadde HCV genotype 5, 73 % hadde HCV genotype 6, 54 % var kvinner, 30 % var hvite, 68 % var av asiatisk opprinnelse, 90 % var HCV BN, 11 % hadde kompensert cirrhose.

Den totale SVR12-raten var 97,6 % (82/84). SVR12-raten var 95,7 % (22/23) for GT5-infiserte pasienter og 98,4 % (60/61) for GT6-infiserte pasienter. En BN GT5-infisert pasient uten cirrhose opplevde tilbakefall og en BN GT6-infisert pasient med kompensert cirrhose opplevde virologisk svikt under behandling.

Pasienter med genotype 1-, 2-, 4-, 5- eller 6-infeksjon med cirrhose som fikk Maviret i 8 uker

Sikkerheten og effekten av Maviret gitt i 8 uker hos behandlingsnaive voksne pasienter med GT 1, 2, 4, 5 eller 6 med kompensert cirrhose ble vurdert i en enkeltarmet, åpen studie (EXPEDITION-8).

Av de 280 pasientene som ble behandlet var median alder 60 år (variasjon: 34 til 88), 81,8 % hadde HCV genotype 1, 10 % hadde HCV genotype 2, 4,6 % hadde HCV genotype 4, 0,4 % hadde HCV genotype 5, 3,2 % hadde HCV genotype 6, 60 % var menn, 9,6 % var av afrikansk opprinnelse.

Den totale SVR12-raten var 98,2 % (275/280). Det var ingen virologisk svikt.

Pasienter med genotype 3-infeksjon

Effekt av Maviret hos pasienter som var behandlingsnaive eller tidligere behandlet med kombinasjoner av peginterferon, ribavirin og/eller sofosbuvir med kronisk hepatitt C-infeksjon av genotype 3, ble vist i de kliniske studiene ENDURANCE-3 (behandlingsnaive voksne uten cirrhose), EXPEDITION-8 (behandlingsnaive voksne med cirrhose), og SURVEYOR-2 del 3 (voksne med og uten cirrhose og/eller tidligere behandlet).

ENDURANCE-3 er en delvis randomisert, åpen, aktivt kontrollert studie med behandlingsnaive genotype 3-infiserte pasienter. Pasientene ble randomisert (2:1) til enten Maviret i 12 uker eller til kombinasjon med sofosbuvir og daklatasvir i 12 uker, og deretter inkluderte studien en tredje arm (som ikke var randomisert) med Maviret i 8 uker. EXPEDITION-8 var en enkeltarmet, åpen studie hos behandlingsnaive pasienter med kompensert cirrhose og genotype 1-, 2-, 3-, 4-, 5- eller 6-infeksjon, som fikk Maviret i 8 uker. SURVEYOR-2 del 3 var en åpen studie som vurderte effekten av Maviret hos tidligere behandlet genotype 3-infiserte pasienter uten cirrhose og med kompensert cirrhose i 16 uker. Blant pasientene som var tidligere behandlet hadde 46 % (42/91) opplevd behandlingssvikt med tidligere regime som inneholdt sofosbuvir.

Tabell 9: SVR12 hos behandlingsnaive, genotype 3-infiserte pasienter uten cirrhose (ENDURANCE-3)

SVR	Maviret 8 uker N=157	Maviret 12 uker N=233	SOF+DCV 12 uker N=115
	94,9 % (149/157)	95,3 % (222/233)	96,5 % (111/115)
	Behandlingsforskjell -1,2 %, 95 % konfidensintervall (-5,6 % til 3,1 %)		
	Behandlingsforskjell -0,4 %, 97,5 % konfidensintervall (-5,4 % til 4,6 %)		
Utfall for pasienter uten SVR12			
VS under behandling	0,6 % (1/157)	0,4 % (1/233)	0 % (0/115)
Tilbakefall ^a	3,3 % (5/150)	1,4 % (3/222)	0,9 % (1/114)
Annet ^b	1,3 % (2/157)	3,0 % (7/233)	2,6 % (3/115)

a. Tilbakefall er definert som HCV-RNA \geq LLOQ etter «end-of-treatment»-respons blant de som fullførte behandlingen.

b. Inkludert pasienter som avsluttet på grunn av bivirkninger, ikke gjennomførte oppfølging, eller pasienter som trakk seg.

I en samlet analyse av behandlingsnaive voksne pasienter uten cirrhose (inkludert fase 2- og 3-data) hvor SVR12 ble vurdert etter tilstedeværelse av A30K ved baseline ble en numerisk lavere SVR12-rate oppnådd hos pasienter med A30K som ble behandlet i 8 uker sammenlignet med de som ble behandlet i 12 uker [78 % (14/18) versus 93 % (13/14)].

Tabell 10: SVR12 hos genotype 3-infiserte pasienter med eller uten cirrhose (SURVEYOR-2 del 3 og EXPEDITION-8)

	Behandlingsnaive med cirrhose	Behandlingsnaive med cirrhose	Tidligere behandlet, med eller uten cirrhose
	Maviret 8 uker (N=63)	Maviret 12 uker (N=40)	Maviret 16 uker (N=69)
SVR	95,2 % (60/63)	97,5 % (39/40)	95,7 % (66/69)
Utfall for pasienter uten SVR12			
VS under behandling	0 % (0/63)	0 % (0/40)	1,4 % (1/69)
Tilbakefall ^a	1,6 % (1/62)	0 % (0/39)	2,9 % (2/68)
Annet ^b	3,2 % (2/63)	2,5 % (1/40)	0 % (0/69)
SVR etter cirrhosestatus			
Uten cirrhose	NA	NA	95,5 % (21/22)
Cirrhose	95,2 % (60/63)	97,5 % (39/40)	95,7 % (45/47)

a. Tilbakefall er definert som HCV-RNA \geq LLOQ etter «end-of-treatment»-respons blant de som fullførte behandlingen.

b. Inkludert pasienter som avsluttet på grunn av bivirkninger, ikke gjennomførte oppfølging, eller pasienter som trakk seg.

Av pasientene med genotype 3-infeksjon med terminal nyresvikt som deltok i EXPEDITION-4, oppnådde 100 % (11/11) SVR12.

Pasienter med genotype 3b-infeksjon

GT3b er en undertype rapportert i et relativt lite antall pasienter med HCV-infeksjon i Kina og noen få land i Sør- og Sørøst-Asia, men sjelden utenfor denne regionen. Studiene VOYAGE-1 og VOYAGE-2 ble utført i Kina, Singapore og Sør-Korea hos voksne pasienter med HCV genotype 1-6 uten cirrhose (VOYAGE-1) eller med kompensert cirrhose (VOYAGE-2). Disse pasientene var ikke tidligere behandlet (BN) eller tidligere behandlet med kombinasjoner av interferoner, peg-interferoner, ribavirin og/eller sofosbuvir (TB-PRS). Alle pasientene uten cirrhose eller med kompensert cirrhose fikk Maviret i henholdsvis 8 eller 12 uker, utenom pasienter med GT3-TB-PRS som fikk Maviret i 16 uker. De totale SVR12-ratene var henholdsvis 97,2 % (352/362) og 99,4 % (159/160) i VOYAGE-1 og VOYAGE-2.

Blant pasientene med GT3b uten cirrhose ble det observert en tallmessig lavere SVR12-rate på 58,3 % (7/12) [62,5 % (5/8) for BN-pasientene og 50 % (2/4) for TB-PRS-pasientene] sammenlignet med pasientene med GT3a uten cirrhose (92,9 % (13/14)). 3 GT3b-BN-pasienter fikk tilbakefall og to GT3b-TB-PRS-pasienter fikk virologisk svikt under behandlingen. Blant pasientene med kompensert cirrhose var den totale SVR12-raten for pasienter med GT3b-infeksjon 87,5 % (7/8) [85,7 % (6/7) for BN-pasientene og 100 % (1/1) for TB-PRS-pasientene] og 100 % (6/6) for pasienter med GT3a-infeksjon. Én GT3b-BN-pasient fikk tilbakefall.

Total SVR12-rate fra kliniske studier med behandlingsnaive eller tidligere behandlede voksne pasienter med eller uten cirrhose

Hos behandlingsnaive (BN) eller tidligere behandlede pasienter med kombinasjoner av interferon, peginterferon, ribavirin og/eller sofosbuvir (TB-PRS) som fikk den anbefalte behandlingsvarigheten, oppnådde totalt 97,5 % (1395/1431) SVR12, mens 0,2 % (3/1431) opplevde virologisk svikt under behandling og 0,9 % (12/1407) opplevde tilbakefall etter avsluttet behandling.

Hos BN- eller TB-PRS-pasienter med kompensert cirrhose som fikk den anbefalte behandlingsvarigheten, oppnådde 97,1 % (431/444) SVR12 (hvorav 97,7 % [335/343] av BN-pasienter oppnådde SVR12), mens 0,2 % (1/444) opplevde virologisk svikt under behandling og 0,9 % (4/434) opplevde tilbakefall etter avsluttet behandling.

Hos BN-pasienter uten cirrhose som fikk den anbefalte behandlingsvarigheten på 8 uker, oppnådde 97,5 % (749/768) SVR12, mens 0,1 % (1/768) opplevde virologisk svikt under behandling og 0,7 % (5/755) opplevde tilbakefall etter avsluttet behandling.

Hos TB-PRS-pasienter uten cirrhose som fikk den anbefalte behandlingsvarigheten, oppnådde 98,2 % (215/219) SVR12, mens 0,5 % (1/219) opplevde virologisk svikt under behandling og 1,4 % (3/218) opplevde tilbakefall etter avsluttet behandling.

Hiv-1-koinfeksjon påvirket ikke effekten. SVR12-raten hos HCV/hiv-1-koinfisererte BN- eller TB-PRS-pasienter behandlet i 8 eller 12 uker (henholdsvis uten cirrhose og med kompensert cirrhose) var 98,2 % (165/168) i ENDURANCE-1 og EXPEDITION-2. Én pasient opplevde virologisk svikt under behandling (0,6 %, 1/168) og ingen pasienter opplevde tilbakefall (0 %, 0/166).

Klinisk studie hos lever- eller nyretransplanterte pasienter

MAGELLAN-2 var en åpen, enarmet studie med 100 tidligere lever- eller nyretransplanterte HCV GT1-6-infiserte voksne pasienter uten cirrhose som fikk Maviret i 12 uker. Studien inkluderte pasienter som var HCV behandlingsnaive eller tidligere behandlet med kombinasjoner av (peg) interferon, ribavirin, og/eller sofosbuvir, med unntak av GT3-infiserte pasienter som alle var behandlingsnaive.

Av de 100 behandlede pasientene, var median alderen 60 år (variasjon: 39 til 78), 57 % hadde HCV genotype 1, 13 % hadde HCV genotype 2, 24 % hadde HCV genotype 3, 4 % hadde HCV genotype 4, 2 % hadde HCV genotype 6, 75 % var menn, 8 % var av afrikansk opprinnelse, 66 % var HCV behandlingsnaive, ingen hadde cirrhose og 80 % hadde en baseline fibrosetilstand på F0 eller F1, 80 % av pasientene var tidligere levertransplanterte og 20 % var tidligere nyretransplanterte. Immunsuppressiva godkjent for samtidig administrasjon var ciklosporin \leq 100 mg/daglig, takrolimus, sirolimus, everolimus, azatioprin, mykofenolsyre, prednison og prednisolon.

Den totale SVR12-raten hos tidligere transplanterte pasienter var 98,0 % (98/100). Det var ett tilbakefall og ingen virologisk svikt under behandling.

Klinisk studie hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon

EXPEDITION-5 var en åpen studie med 101 HCV GT1-6-infiserte voksne pasienter uten cirrhose eller med kompensert cirrhose og kronisk nyresykdom stadium 3b, 4 eller 5. Pasienter var enten behandlingsnaive eller tidligere behandlet med kombinasjoner av (peg) interferon, ribavirin, og/eller sofosbuvir og fikk Maviret i 8, 12 eller 16 uker i henhold til godkjent behandlingsvarighet.

Av de 101 behandlede pasientene, var median alder 58 år (variasjon 32-87), 53 % hadde HCV genotype 1, 27 % hadde HCV genotype 2, 15 % hadde HCV genotype 3, 4 % hadde HCV genotype 4, 59 % var menn, 73 % var hvite, 80 % var HCV behandlingsnaive, 13 % hadde cirrhose og 65 % hadde en baseline fibrosetilstand på F0 eller F1, 7 % hadde kronisk nyresykdom stadium 3b, 17 % hadde kronisk nyresykdom stadium 4 og 76 % hadde kronisk nyresykdom stadium 5 (alle fikk dialyse), 84 pasienter fikk 8 uker med behandling, 13 pasienter fikk 12 uker med behandling og 4 pasienter fikk 16 uker med behandling.

Den totale SVR12-raten var 97 % (98/101). Det var ingen virologisk svikt.

Varighet av vedvarende virologisk respons

I en langtids oppfølgingsstudie (M13-576) hadde 99,5 % (374/376) av voksne pasienter som hadde oppnådd SVR12 i tidligere kliniske studier med Maviret opprettholdt SVR til sitt siste oppfølgingsbesøk (median varighet av oppfølging: 35,5 måneder): 100 %, 99,6 % og 95,8 % av pasientene som hadde fått henholdsvis 8, 12 og 16 ukers behandling med Maviret. Av de to pasientene som ikke hadde opprettholdt SVR, fikk én et sent tilbakefall 390 dager etter behandling med Maviret, og den andre pasienten fikk en ny infeksjon med en annen HCV-genotype.

Eldre

Kliniske studier med Maviret inkluderte 328 pasienter i alderen 65 og eldre (13,8 % av det totale antall pasienter). Responser som ble sett hos pasienter ≥ 65 år var tilsvarende den som ble sett hos pasienter < 65 år på tvers av behandlingsgruppene.

Pediatrik populasjon

DORA (del 1) var en åpen studie og vurderte sikkerhet og effekt hos ungdom i alderen 12 år til under 18 år som fikk Maviret 300 mg/120 mg (tre 100 mg/40 mg filmdrasjerte tabletter) i 8 eller 16 uker. 47 pasienter ble inkludert i DORA (del 1). Median alder var 14 år (variasjon: 12 til 17), 79 % hadde HCV genotype 1, 6 % hadde HCV genotype 2, 9 % hadde HCV genotype 3, 6 % hadde HCV genotype 4, 55 % var kvinner, 11 % var av afrikansk opprinnelse, 77 % var HCV behandlingsnaive, 23 % var tidligere behandlet med interferon, 4 % hadde hiv-koinfeksjon, ingen hadde cirrhose, den gjennomsnittlige vekten var 59 kg (variasjon: 32 til 109).

Den totale SVR12-raten var 100 % (47/47). Ingen pasienter fikk virologisk svikt.

Se preparatomtalen for Maviret granulat for kliniske studiedata fra DORA del 2 som vurderte sikkerhet og effekt av dosering basert på vekt for Maviret granulat i 8, 12 eller 16 uker hos 80 barn i alderen 3 år til under 12 år.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske egenskapene til komponentene i Maviret er vist i tabell 11.

Tabell 11: Farmakokinetiske egenskaper til komponentene i Maviret hos friske voksne pasienter

	Glekaprevir	Pibrentasvir
Absorpsjon		
T _{max} (t) ^a	5,0	5,0
Effekt av måltider (i forhold til fasting) ^b	↑ 83-163 %	↑ 40-53 %
Distribusjon		
% Bundet til humane plasmaproteiner	97,5	> 99,9
Forhold blod-til-plasma	0,57	0,62
Biotransformasjon		
Biotransformasjon	sekundær	ingen
Eliminasjon		
Hovedeliminasjonsvei	Ekskresjon i galle	Ekskresjon i galle
t _{1/2} (t) ved steady-state	6 - 9	23 - 29
% av dose som utskilles i urin ^c	0,7	0
% av dose som utskilles i feces ^c	92,1 ^d	96,6
Transport		
Substrat av transportør	P-gp, BCRP og OATP1B1/3	P-gp og ikke ekskludert BCRP

a. Median T_{max} etter enkeltdoser av glekaprevir og pibrentasvir hos friske pasienter.

b. Gjennomsnittlig systemisk eksponering ved måltider med moderat til høyt fettinnhold.

c. Enkeltdose av [¹⁴C]glekaprevir eller [¹⁴C]pibrentasvir i studier på massebalanse.

d. Oksidative metabolitter eller deres biprodukter utgjorde 26 % av radioaktiv dose. Ingen metabolitter av glekaprevir ble sett i plasma.

Etter 3 dager med monoterapi med enten glekaprevir 300 mg daglig (N=6) eller pibrentasvir 120 mg daglig (N=8) alene hos pasienter med kronisk hepatitt C-infeksjon uten cirrhose var geometrisk gjennomsnittsverdier for AUC₂₄ 13 600 ng•t/ml for glekaprevir og 459 ng•t/ml for pibrentasvir. På grunn av ikke-linearitet med henblikk på dose og kryssinteraksjon mellom glekaprevir og pibrentasvir, er det iboende usikkerhet rundt estimering av farmakokinetiske parametre ved å bruke populasjonsfarmakokinetiske modeller. Basert på populasjonsfarmakokinetiske modeller for Maviret

hos pasienter med kronisk hepatitt C var AUC_{24} -verdier ved steady-state for glekaprevir og pibrentasvir henholdsvis 4800 og 1430 ng•t/ml hos pasienter uten cirrhose (N=1804) og 10 500 og 1530 ng•t/ml hos pasienter med cirrhose (N=280). Sammenlignet med friske frivillige (N=230) var populasjonsestimatet for $AUC_{24,ss}$ tilsvarende (10 % forskjell) for glekaprevir og 34 % lavere for pibrentasvir hos HCV-infiserte pasienter uten cirrhose.

Linearitet/ikke-linearitet

AUC for glekaprevir økte mer enn doseproporsjonalt (1200 mg én gang daglig ga en 516 ganger høyere eksponering enn 200 mg én gang daglig) som kan skyldes metning av opptaks- og efflukstransportører.

AUC for pibrentasvir økte mer enn doseproporsjonalt ved doser opptil 120 mg (mer enn 10 ganger økning i eksponering ved 120 mg én gang daglig enn 30 mg én gang daglig), men hadde lineær farmakokinetikk ved doser ≥ 120 mg. Den ikke-lineære økningen i eksponering < 120 mg kan skyldes metning av efflukstransportører.

Biotilgjengeligheten til pibrentasvir ved samtidig administrering med glekaprevir er 3 ganger større enn ved pibrentasvir alene. Glekaprevir påvirkes i lavere grad av samtidig administrering med pibrentasvir.

Farmakokinetikk hos spesielle populasjoner

Rase/etnisitet

Ingen dosejustering av Maviret er nødvendig på bakgrunn av rase eller etnisitet.

Kjønn/kroppsvekt

Ingen dosejustering av Maviret er nødvendig på bakgrunn av kjønn eller kroppsvekt ≥ 45 kg.

Eldre

Ingen dosejustering av Maviret er nødvendig hos eldre. Populasjonsfarmakokinetiske analyser gjort med HCV-infiserte pasienter viste at innenfor det analyserte aldersområdet (12 til 88 år) medførte alder ingen klinisk signifikant effekt på eksponering for glekaprevir eller pibrentasvir.

Pediatrik populasjon

Ingen dosejustering av Maviret er nødvendig hos barn i alderen 12 år og eldre eller som veier minst 45 kg. Eksponering for glekaprevir og pibrentasvir hos ungdom i alderen 12 til < 18 år var sammenlignbar med den hos voksne fra fase 2/3 studier.

Maviret er tilgjengelig som en drasjert granulatformulering til bruk hos barn i alderen 3 år til under 12 år og som veier 12 kg til under 45 kg, og dosering er gitt basert på vekt. Barn som veier 45 kg eller mer skal bruke tablettformulering. Siden formuleringene har ulike farmakokinetiske profiler, er ikke tablettene og det drasjerte granulatet byttbare.

Farmakokinetikken til glekaprevir og pibrentasvir er ikke kjent hos barn < 3 år eller som veier under 12 kg.

Nedsatt nyrefunksjon

AUC for glekaprevir og pibrentasvir økte ≤ 56 % hos pasienter uten HCV-infeksjon med lett, moderat, alvorlig eller terminal nedsatt nyrefunksjon uten dialyse sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. AUC for glekaprevir og pibrentasvir var tilnærmet lik med og uten dialyse (≤ 18 % forskjell) hos dialyseavhengige pasienter uten HCV-infeksjon. I populasjonsfarmakokinetiske analyser med HCV-infiserte pasienter ble det sett 86 % høyere AUC for glekaprevir og 54 % høyere AUC for pibrentasvir hos pasienter med terminal nyresykdom med eller uten dialyse, sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. Større økninger kan forventes når ubundet konsentrasjon tas i betraktning.

Samlet sett var endring i eksponering for Maviret hos HCV-infiserte pasienter med nedsatt nyrefunksjon med eller uten dialyse ikke klinisk signifikant.

Nedsatt leverfunksjon

Ved klinisk dose, sammenlignet med pasienter uten HCV-infeksjon med normal leverfunksjon, var AUC for glekaprevir 33 % høyere hos pasienter med Child-Pugh A, 100 % høyere hos pasienter med Child-Pugh B og økte med 11 ganger hos pasienter med Child-Pugh C. AUC for pibrentasvir var lik hos pasienter med Child-Pugh A, 26 % høyere hos pasienter med Child-Pugh B og 114 % høyere hos pasienter med Child-Pugh C. Større økninger kan forventes når ubundet konsentrasjon tas i betraktning.

Populasjonsfarmakokinetiske analyser har vist at etter administrering av Maviret hos pasienter med HCV-infeksjon og kompensert cirrhose var eksponering for glekaprevir doblet og eksponering for pibrentasvir tilnærmet lik den hos pasienter med HCV-infeksjon uten cirrhose. Mekanismen for forskjellen i eksponering for glekaprevir hos pasienter med kronisk hepatitt C med eller uten cirrhose er ukjent.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Glekaprevir og pibrentasvir var ikke gentoksiske i en rekke *in vitro*- og *in vivo*-forsøk, inkludert bakteriell mutagenisitet, kromosomavvik ved bruk av humane perifere blodlymfocytter og *in vivo*-mikrokjerneforsøk med gnagere. Det er ikke utført studier på karsinogenitet med glekaprevir eller pibrentasvir.

Det er ikke sett effekt på paring, fertilitet hos hunner eller hanner eller tidlig embryonisk utvikling hos gnagere ved den høyeste dosen som ble testet. Systemisk eksponering (AUC) med glekaprevir og pibrentasvir var henholdsvis 63 og 102 ganger høyere enn eksponering i mennesker ved anbefalt dose.

I reproduksjonsstudier med dyr ble det ikke sett negative utviklingseffekter når komponentene i Maviret ble administrert separat under organogenese ved eksponering opptil 53 ganger (rotter, glekaprevir) eller 51 og 1,5 ganger (henholdsvis mus og kaniner, pibrentasvir) eksponering hos mennesker ved anbefalt dose Maviret. Maternal toksisitet (anoreksi, lavere kroppsvekt og lavere økning i kroppsvekt) med noe embryoføtal toksisitet (økning i postimplantasjonstap og antall resorpsjoner og en nedgang i gjennomsnittlig føtal kroppsvekt) utelukket muligheten til å vurdere glekaprevir hos kaniner ved klinisk eksponering. Det var ingen effekt på utvikling med noen av komponentene i peri-/postnatale utviklingsstudier med gnagere hvor maternal systemisk eksponering (AUC) for glekaprevir og pibrentasvir var henholdsvis omtrent 47 og 74 ganger eksponering hos mennesker ved anbefalt dose. Hovedkomponenten som ble sett i melken til diende rotter var uendret glekaprevir, uten effekt på ammende avkom. Pibrentasvir var den eneste komponenten som ble sett i melken til lakterende rotter uten effekt på diende avkom.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Tablettkjerne

Kopovidon (type K 28)
Vitamin E (tokoferol) polyetylen glykolsuksinat
Silika, kolloidal vannfri
Propylenglykolmonokaprylat (type II)
Krysskarmellosenatrium
Natriumstearylfumarat

Filmbrasjering

Hypromellose 2910 (E 464)
Laktosemonohydrat
Titandioksid
Makrogol 3350
Jernoksid, rød (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

5 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PE/PCTFE aluminiumsfolie blisterpakninger.
Pakning som inneholder 84 (4 kartonger med 21 tabletter i hver) filmbrasjerte tabletter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/17/1213/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26. juli 2017
Dato for siste fornyelse: 22. mars 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Maviret 50 mg/20 mg drasjert granulat i dosepose

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver dosepose inneholder 50 mg glekaprevir og 20 mg pibrentasvir.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver dosepose med drasjert granulat inneholder 26 mg laktose (som monohydrat) og 4 mg propylenglykol.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Granulat, drasjert
Rosa og gult granulat.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Maviret drasjert granulat er indisert til behandling av kronisk hepatitt C-virus (HCV)-infeksjon hos barn i alderen 3 år og eldre (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling med Maviret bør initieres og overvåkes av lege med erfaring med behandling av pasienter med HCV-infeksjon.

Dosering

Barn i alderen 3 år til under 12 år, som veier 12 kg til under 45kg

Anbefalt behandlingsvarighet med Maviret for HCV-infiserte pasienter med genotype 1, 2, 3, 4, 5 eller 6 med kompensert leversykdom (med eller uten cirrhose) er oppgitt i tabell 1 og tabell 2. Antall doseposer og dose basert på kroppsvekt for barn er vist i tabell 3. Doseposene skal tas samtidig og sammen med mat, én gang daglig.

Tabell 1: Anbefalt behandlingsvarighet med Maviret for pasienter uten tidligere HCV-behandling

Genotype	Anbefalt behandlingsvarighet	
	Uten cirrhose	Cirrhose
GT 1, 2, 3, 4, 5, 6	8 uker	8 uker

Tabell 2: Anbefalt behandlingsvarighet med Maviret for pasienter med behandlingssvikt med peg-IFN + ribavirin +/- sofosbuvir, eller sofosbuvir + ribavirin

Genotype	Anbefalt behandlingsvarighet	
	Uten cirrhose	Cirrhose
GT 1, 2, 4-6	8 uker	12 uker
GT 3	16 uker	16 uker

For pasienter med behandlingssvikt med en NS3/4A- og/eller en NS5A-hemmer, se pkt. 4.4.

Tabell 3: Anbefalt dose for barn i alderen 3 år til under 12 år

Barnets vekt (kg)	Antall doseposser én gang daglig (glekaprevir + pibrentasvir)
≥ 12 til < 20 kg	3 doseposser (150 mg + 60 mg)
≥ 20 til < 30 kg	4 doseposser (200 mg + 80 mg)
≥ 30 til < 45 kg	5 doseposser (250 mg + 100 mg)

Dosen for voksne gitt med Maviret tabletter skal brukes hos barn som veier 45 kg eller mer. Se preparatomtalen for Maviret filmdrasjerte tabletter for doseringsveiledning.

Glemt dose

Dersom man glemmer en dose med Maviret, kan den forskrevne dosen tas innen 18 timer etter at den skulle ha blitt tatt. Dersom det har gått mer enn 18 timer siden Maviret vanligvis tas, skal **ikke** den glemte dosen tas, og pasienten skal ta neste dose i henhold til den vanlige doseringstidsplanen. Pasienter skal informeres om å ikke ta dobbel dose.

Dersom pasienten kaster opp innen 3 timer etter dosering, bør en ekstra dose Maviret tas. Dersom pasienten kaster opp mer enn 3 timer etter dosering, er det ikke nødvendig med en ekstra dose Maviret.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering av Maviret er nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon av enhver grad, inkludert pasienter som får dialyse (se pkt. 5.1 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering av Maviret er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A). Maviret er ikke anbefalt til pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B), og er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Lever- eller nyretransplanterte pasienter

En 12 ukers behandlingsvarighet er vurdert og anbefales hos lever- eller nyretransplanterte pasienter med eller uten cirrhose (se pkt. 5.1). En behandlingsvarighet på 16 uker bør vurderes hos genotype 3-infiserte pasienter som tidligere er behandlet med peg-IFN + ribavirin +/- sofosbuvir, eller sofosbuvir + ribavirin.

Pasienter koinfisert med hiv-1

Følg doseringsanbefalingene i tabell 1 og 2. For doseringsanbefalinger for antivirale hiv-midler, se pkt. 4.5.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Maviret hos barn under 3 år eller som veier under 12 kg har ennå ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data. Barn som veier 45 kg eller mer, skal bruke tablettformuleringen. Siden formuleringene har ulike farmakokinetiske profiler, er ikke tablettene og det drasjerte granulatet byttbare. Det er derfor nødvendig med et fullstendig behandlingsforløp med samme formulering (se pkt. 5.2).

Administrasjonsmåte

Oral bruk

- Pasienter skal instrueres i å ta den anbefalte dosen med Maviret sammen med mat én gang daglig.
- Granulatet til den daglige dosen (hele innholdet i det nødvendige antallet doseposer, rosa og gult granulat) skal drysses på en liten mengde myk mat med lavt vanninnhold, som vil feste seg på en skje og kan svelges uten å tygges (f.eks. peanøttsmør, sjokolade- og hasselnøttpålegg, myk/kremost, tykt syltetøy eller gresk yoghurt).
- Væske eller mat som vil dryppe eller gli av skjeen skal ikke brukes da legemidlet kan løse seg opp raskt og bli mindre effektivt.
- Blandingen av mat og granulat skal svelges umiddelbart – granulatet skal ikke knuses eller tygges.
- Maviret granulat skal ikke administreres via enterale ernæringssonder.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C) (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2).

Samtidig bruk av preparater som inneholder atazanavir, atorvastatin, simvastatin, dabigatraneteksilat, preparater som inneholder etinyløstradiol, kraftige P-gp- og CYP3A-induktorer (f.eks. rifampicin, karbamazepin, johannesurt (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, fenytoin og primidon) (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Reaktivering av hepatitt B-virus

Tilfeller av reaktivering av hepatitt B-virus (HBV), noen fatale, er rapportert under eller etter behandling med direktevirkende antivirale midler. HBV-screening bør utføres hos alle pasienter før oppstart av behandling. HBV/HCV-koinfiserte pasienter har risiko for HBV-reaktivering, og bør derfor monitoreres og håndteres etter gjeldende kliniske retningslinjer.

Nedsatt leverfunksjon

Maviret er ikke anbefalt hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B) og er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C) (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

Pasienter som har opplevd behandlingssvikt med et regime med NS5A- og/eller NS3/4A-hemmer

Genotype 1-infiserte (og et svært begrenset antall genotype 4-infiserte) pasienter med tidligere behandlingssvikt med regimer som kan medføre resistens mot glekaprevir/pibrentasvir ble undersøkt i studiene MAGELLAN-1 og B16-439 (pkt. 5.1). Som forventet var risikoen for svikt høyest blant de som var eksponert for begge klassene. En prediktiv resistensalgoritme for risiko for svikt på bakgrunn av resistens ved baseline er ikke etablert. Akkumulert dobbeltklasseresistens var et generelt funn hos

pasienter som mislyktes med rebehandling med glekaprevir/pibrentasvir i MAGELLAN-1. Ingen rebehandlingsdata er tilgjengelige for pasienter infisert med genotypene 2, 3, 5 eller 6. Maviret er ikke anbefalt til rebehandling av pasienter som tidligere har blitt eksponert for NS3/4A- og/eller NS5A-hemmere.

Legemiddelinteraksjoner

Samtidig administrering er ikke anbefalt med flere legemidler som beskrevet i pkt. 4.5.

Bruk hos pasienter med diabetes

Diabetikere kan oppleve forbedret glukosekontroll etter behandlingsstart med direktevirkende antivirale legemidler mot hepatitt C (DAA). Dette kan gi symptomatisk hypoglykemi. Glukosenivåer bør monitoreres nøye, spesielt de første tre månedene av behandlingen, og diabetesbehandlingen bør endres ved behov. Legen som er ansvarlig for pasientens diabetesbehandling bør informeres ved oppstart av behandling med direktevirkende antivirale legemidler (DAA).

Laktose

Maviret granulat inneholder laktose. Dette legemidlet bør ikke brukes av pasienter med sjeldne arvelige tilstander som galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon.

Propylenglykol

Dette legemidlet inneholder 4 mg propylenglykol i hver dosepose.

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dosepose, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Mulighet for at Maviret påvirker andre legemidler

Glekaprevir og pibrentasvir hemmer P-glykoprotein (P-gp), brystkreftresistensprotein (BCRP) og organisk aniontransportør-polypeptid (OATP) 1B1/3. Samtidig administrering av Maviret kan øke plasmakonsentrasjonen av legemidler som er substrater for P-gp (f.eks. dabigatraneteksilat, digoksin), BCRP (f.eks. rosuvastatin) eller OATP1B1/3 (f.eks. atorvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin). Se tabell 4 for spesifikke anbefalinger for interaksjoner med sensitive substrater for P-gp, BCRP og OATP1B1/3. For andre substrater for P-gp, BCRP eller OATP1B1/3 kan dosejustering være nødvendig.

Glekaprevir og pibrentasvir er svake hemmere av cytokrom P450 (CYP) 3A og uridin-glukuronosyltransferase (UGT) 1A1 *in vivo*. Klinisk signifikante økninger av eksponering ble ikke sett for sensitive substrater for CYP3A (midazolam, felodipin) eller UGT1A1 (raltegravir) når de ble gitt sammen med Maviret.

Både glekaprevir og pibrentasvir hemmer gallesalteksportpumpen (BSEP) *in vitro*.

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

Pasienter som behandles med vitamin K-antagonister

Ettersom leverfunksjonen kan endre seg under behandling med Maviret, anbefales nøye overvåking av internasjonalt normalisert ratio (INR)-verdier.

Mulighet for at andre legemidler påvirker Maviret

Bruk med kraftige induktorer av P-gp/CYP3A

Legemidler som er kraftige induktorer av P-gp og CYP3A (f.eks. rifampicin, karbamazepin, johannesurt (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, fenytoin og primidon) kan redusere plasmakonsentrasjonen av glekaprevir eller pibrentasvir signifikant, og kan føre til nedsatt terapeutisk effekt av Maviret eller tap av virologisk respons. Samtidig administrering av slike legemidler med Maviret er kontraindisert (se pkt. 4.3).

Samtidig administrering av Maviret og legemidler som er moderate induktorer av P-gp/CYP3A kan redusere plasmakonsentrasjonen av glekaprevir og pibrentasvir (f.eks. okskarbazepin, eslikarbazepin, lumakافت, crizotinib). Samtidig administrering av moderate induktorer er ikke anbefalt (se pkt. 4.4).

Glekaprevir og pibrentasvir er substrater for efflukstransportørene P-gp og/eller BCRP. Glekaprevir er også substrat for de hepatiske opptakstransportørene OATP1B1/3. Samtidig administrering av Maviret og legemidler som hemmer P-gp og BCRP (f.eks. ciklosporin, kobicistat, dronedaron, itrakonazol, ketokonazol, ritonavir) kan redusere eliminasjonen av glekaprevir og pibrentasvir og dermed øke plasmaeksposeringen av de antivirale midlene. Legemidler som hemmer OATP1B1/3 (f.eks. elvitegravir, ciklosporin, darunavir, lopinavir) øker systemisk konsentrasjon av glekaprevir.

Etablerte og andre mulige legemiddelinteraksjoner

Tabell 4 viser minste kvadraters gjennomsnittsratio (90 % konfidensintervall)-effekt på konsentrasjon av Maviret og noen vanlige legemidler gitt samtidig. Retningen på pilen indikerer retningen av endringen i eksponeringen (C_{max} , AUC og C_{min}) for glekaprevir, pibrentasvir og legemidlet som er administrert samtidig (↑ = økning (mer enn 25 %), ↓ = reduksjon (mer enn 20 %), ↔ = ingen endring (lik eller mindre enn 20 % reduksjon eller 25 % økning)). Dette er ikke en uttømmende liste. Samtlige interaksjonsstudier ble utført hos voksne.

Tabell 4: Interaksjoner mellom Maviret og andre legemidler

Legemidler etter terapeutiske områder/mulig interaksjonsmekanisme	Effekt på legemiddelnivåer	C _{max}	AUC	C _{min}	Kliniske kommentarer
ANGIOTENSIN II-RESEPTORBLOKKERE					
Losartan 50 mg enkeltdose	↑ losartan	2,51 (2,00, 3,15)	1,56 (1,28, 1,89)	--	Ingen dosejustering er nødvendig.
	↑ losartan karboksylsyre	2,18 (1,88, 2,53)	↔	--	
Valsartan 80 mg enkeltdose (Hemming av OATP1B1/3)	↑ valsartan	1,36 (1,17, 1,58)	1,31 (1,16, 1,49)	--	Ingen dosejustering er nødvendig.
ANTIARYTMIKA					
Digoksin 0,5 mg enkeltdose (Hemming av P-gp)	↑ digoksin	1,72 (1,45, 2,04)	1,48 (1,40, 1,57)	--	Det anbefales å utvise forsiktighet og å utføre terapeutisk konsentrasjonsmåling av digoksin.
ANTIKOAGULANTIA					
Dabigatraneteksilat 150 mg enkeltdose (Hemming av P-gp)	↑ dabigatran	2,05 (1,72, 2,44)	2,38 (2,11, 2,70)	--	Samtidig bruk er kontraindisert (se pkt. 4.3).
ANTIPILEPTIKA					
Karbamazepin 200 mg to ganger daglig (Induksjon av P-gp/CYP3A)	↓ glekaprevir	0,33 (0,27, 0,41)	0,34 (0,28, 0,40)	--	Samtidig bruk kan føre til redusert terapeutisk effekt av Maviret og er kontraindisert (se pkt. 4.3).
	↓ pibrentasvir	0,50 (0,42, 0,59)	0,49 (0,43, 0,55)	--	
Fenytoin, fenobarbital, primidon	Ikke undersøkt. Forventet: ↓ glekaprevir og ↓ pibrentasvir				
ANTIMYKOBACTERIELLE MIDLER					
Rifampicin 600 mg enkeltdose (Hemmer av OATP1B1/3)	↑ glekaprevir	6,52 (5,06, 8,41)	8,55 (7,01, 10,4)	--	Samtidig bruk er kontraindisert (se pkt. 4.3).
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Rifampicin 600 mg én gang daglig ^a	↓ glekaprevir	0,14 (0,11, 0,19)	0,12 (0,09, 0,15)	--	

(Induksjon av P-gp/BCRP/CYP3A)	↓ pibrentasvir	0,17 (0,14, 0,20)	0,13 (0,11, 0,15)	--	
PRODUKTER SOM INNEHOLDER ETINYLØSTRADIOL					
Etinyløstradiol (EE)/norgestim 35 mikrog/250 mikrog én gang daglig	↑ EE	1,31 (1,24, 1,38)	1,28 (1,23, 1,32)	1,38 (1,25, 1,52)	Samtidig bruk av Maviret og produkter som inneholder etinyløstradiol er kontraindisert pga. risiko for økning av ALAT (se pkt. 4.3).
	↑ norelgestromin	↔	1,44 (1,34, 1,54)	1,45 (1,33, 1,58)	
	↑ norgestrel	1,54 (1,34, 1,76)	1,63 (1,50, 1,76)	1,75 (1,62, 1,89)	
EE/Levonorgestrel 20 mikrog/100 mikrog én gang daglig	↑ EE	1,30 (1,18, 1,44)	1,40 (1,33, 1,48)	1,56 (1,41, 1,72)	Ingen dosejustering er nødvendig med levonorgestrel, noretindron eller norgestim som kontraseptivt progestagen.
	↑ norgestrel	1,37 (1,23, 1,52)	1,68 (1,57, 1,80)	1,77 (1,58, 1,98)	
PLANTEBASERTE LEGEMIDLER					
Johannesurt (<i>Hypericum perforatum</i>) (Induksjon av P-gp/CYP3A)	Ikke undersøkt. Forventet: ↓ glekaprevir og ↓ pibrentasvir				Samtidig bruk kan føre til redusert terapeutisk effekt av Maviret og er kontraindisert (se pkt. 4.3).
ANTIVIRALE HIV-MIDLER					
Atazanavir + ritonavir 300/100 mg én gang daglig ^b	↑ glekaprevir	≥ 4,06 (3,15, 5,23)	≥ 6,53 (5,24, 8,14)	≥ 14,3 (9,85, 20,7)	Samtidig bruk med atazanavir er kontraindisert pga. risiko for økning av ALAT (se pkt. 4.3).
	↑ pibrentasvir	≥ 1,29 (1,15, 1,45)	≥ 1,64 (1,48, 1,82)	≥ 2,29 (1,95, 2,68)	
Darunavir + ritonavir 800/100 mg én gang daglig	↑ glekaprevir	3,09 (2,26, 4,20)	4,97 (3,62, 6,84)	8,24 (4,40, 15,4)	Samtidig bruk med darunavir er ikke anbefalt.
	↔ pibrentasvir	↔	↔	1,66 (1,25, 2,21)	
Efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproksilfumarat 600/200/300 mg én gang daglig	↑ tenofovir	↔	1,29 (1,23, 1,35)	1,38 (1,31, 1,46)	Samtidig bruk med efavirenz kan føre til redusert terapeutisk effekt av Maviret og er ikke anbefalt. Det forventes ingen klinisk signifikant interaksjon med tenofovir-disoproksilfumarat.
	Effekten av efavirenz/emtricitabin/tenofovir-disoproksilfumarat på glekaprevir og pibrentasvir ble ikke kvantifisert direkte i denne studien, men eksponeringen av glekaprevir og pibrentasvir var signifikant lavere enn historiske kontroller.				
Elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovirafenamid	↔ tenofovir	↔	↔	↔	Ingen dosejustering er nødvendig.
	↑ glekaprevir	2,50 (2,08, 3,00)	3,05 (2,55, 3,64)	4,58 (3,15, 6,65)	

(P-gp-, BCRP-, og OATP-hemming av kobicistat, OATP-hemming av elvitegravir)	↑ pibrentasvir	↔	1,57 (1,39, 1,76)	1,89 (1,63, 2,19)	
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg to ganger daglig	↑ glekaprevir	2,55 (1,84, 3,52)	4,38 (3,02, 6,36)	18,6 (10,4, 33,5)	Samtidig bruk er ikke anbefalt.
	↑ pibrentasvir	1,40 (1,17, 1,67)	2,46 (2,07, 2,92)	5,24 (4,18, 6,58)	
Raltegravir 400 mg to ganger daglig (Hemming av UGT1A1)	↑ raltegravir	1,34 (0,89, 1,98)	1,47 (1,15, 1,87)	2,64 (1,42, 4,91)	Ingen dosejustering er nødvendig.
ANTIVIRALE HCV-MIDLER					
Sofosbuvir 400 mg enkeltdose (P-gp-/BCRP-hemming)	↑ sofosbuvir	1,66 (1,23, 2,22)	2,25 (1,86, 2,72)	--	Ingen dosejustering er nødvendig.
	↑ GS-331007	↔	↔	1,85 (1,67, 2,04)	
	↔ glekaprevir	↔	↔	↔	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	↔	
HMG-COA-REDUKTASEHEMMER					
Atorvastatin 10 mg én gang daglig (Hemming av OATP1B1/3, P-gp, BCRP, CYP3A)	↑ atorvastatin	22,0 (16,4, 29,5)	8,28 (6,06, 11,3)	--	Samtidig bruk med atorvastatin og simvastatin er kontraindisert (se pkt. 4.3).
	↑ simvastatin	1,99 (1,60, 2,48)	2,32 (1,93, 2,79)	--	
Simvastatin 5 mg én gang daglig (Hemming av OATP1B1/3, P-gp, BCRP)	↑ simvastatin-syre	10,7 (7,88, 14,6)	4,48 (3,11, 6,46)	--	
Lovastatin 10 mg én gang daglig (Hemming av OATP1B1/3, P-gp, BCRP)	↑ lovastatin	↔	1,70 (1,40, 2,06)	--	Samtidig bruk er ikke anbefalt. Dersom det brukes, bør lovastatindosen ikke overstige 20 mg daglig, og pasienten bør overvåkes.
	↑ lovastatin-syre	5,73 (4,65, 7,07)	4,10 (3,45, 4,87)	--	
Pravastatin 10 mg én gang daglig	↑ pravastatin	2,23 (1,87, 2,65)	2,30 (1,91, 2,76)	--	Det anbefales å utvise forsiktighet.

(Hemming av OATP1B1/3)					Pravastatindosen bør ikke overstige 20 mg daglig, rosuvastatindosen bør ikke overstige 5 mg daglig.
Rosuvastatin 5 mg én gang daglig	↑ rosuvastatin	5,62 (4,80, 6,59)	2,15 (1,88, 2,46)	--	
(Hemming av OATP1B1/3, BCRP)					
Fluvastatin Pitavastatin	Ikke undersøkt. Forventet: ↑ fluvastatin og ↑ pitavastatin				Interaksjon med fluvastatin og pitavastatin er sannsynlig, og det er anbefalt å utvise forsiktighet ved kombinasjonen. En lav statindose anbefales ved oppstart av DAA-behandling.
IMMUNOSUPPRESSIVA					
Ciklosporin 100 mg enkeltdose	↑ glekaprevir ^c	1,30 (0,95, 1,78)	1,37 (1,13, 1,66)	1,34 (1,12, 1,60)	Maviret anbefales ikke til bruk hos pasienter som har behov for faste doser med ciklosporin > 100 mg daglig. Hvis kombinasjonen ikke kan unngås, kan bruken vurderes dersom nytteverdi veier opp for risikoen, med nøye klinisk overvåkning.
	↑ pibrentasvir	↔	↔	1,26 (1,15, 1,37)	
Ciklosporin 400 mg enkeltdose	↑ glekaprevir	4,51 (3,63, 6,05)	5,08 (4,11, 6,29)	--	Hvis kombinasjonen ikke kan unngås, kan bruken vurderes dersom nytteverdi veier opp for risikoen, med nøye klinisk overvåkning.
	↑ pibrentasvir	↔	1,93 (1,78, 2,09)	--	
Takrolimus 1 mg enkeltdose (Hemming av CYP3A4 og P-gp)	↑ takrolimus	1,50 (1,24, 1,82)	1,45 (1,24, 1,70)	--	Kombinasjonen av Maviret og takrolimus bør brukes med forsiktighet. En økning av takrolimus-eksponering forventes. Det anbefales derfor serumkonsentrasjonsmåling av takrolimus med dosejusteringer av takrolimus i samsvar med dette.
	↔ glekaprevir	↔	↔	↔	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	↔	

PROTONPUMPEHEMMERE					
Omeprazol 20 mg én gang daglig (Øker gastrisk pH-verdi)	↓ glekaprevir	0,78 (0,60, 1,00)	0,71 (0,58, 0,86)	--	Ingen dosejustering er nødvendig.
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Omeprazol 40 mg én gang daglig (1 time før frokost)	↓ glekaprevir	0,36 (0,21, 0,59)	0,49 (0,35, 0,68)	--	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Omeprazol 40 mg én gang daglig (på kvelden uten mat)	↓ glekaprevir	0,54 (0,44, 0,65)	0,51 (0,45, 0,59)	--	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
VITAMIN K-ANTAGONISTER					
Vitamin K- antagonister	Ikke undersøkt.				Nøye overvåking av INR anbefales med alle vitamin K- antagonister. Dette skyldes endringer i leverfunksjon under behandling med Maviret.

DAA=direktevirkende antivirale midler

- Effekt av rifampicin på glekaprevir og pibrentasvir 24 timer etter siste dose med rifampicin.
- Det er rapportert effekt av atazanavir og ritonavir ved den første dosen med glekaprevir og pibrentasvir.
- HCV-infiserte transplanterte pasienter som fikk en median ciklosporindose på 100 mg daglig hadde en glekaprevir-eksponering som var økt 2,4 ganger mot de som ikke fikk ciklosporin.

Ytterligere legemiddelinteraksjonsstudier ble utført med følgende legemidler og viste ingen klinisk signifikante interaksjoner med Maviret: abakavir, amlodipin, buprenorfin, koffein, deksamfetamin, dolutegravir, emtricitabin, felodipin, lamivudin, lamotrigin, metadon, midazolam, nalokson, noretindron eller andre prevensjonsmidler med kun progesterin, rilpivirin, tenofovirafenamid og tolbutamid.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data (utfallet av mindre enn 300 graviditeter) på bruk av glekaprevir eller pibrentasvir hos gravide kvinner.

Studier gjort på rotter/mus med glekaprevir eller pibrentasvir indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet. Maternal toksisitet forbundet med embryoføtal bortgang er observert hos kanin med glekaprevir, og dette utelukket vurdering av glekaprevir ved klinisk eksponering hos denne arten (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetstiltak anbefales ikke Maviret ved graviditet.

Amming

Det er ukjent om glekaprevir eller pibrentasvir blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakokinetiske data fra dyr har vist at glekaprevir og pibrentasvir skilles ut i melk (se pkt. 5.3 for detaljer). En risiko for barnet som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Maviret skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Det finnes ingen data fra mennesker angående effekt av glekaprevir og/eller pibrentasvir på fertilitet. Dyrestudier indikerer ingen skadelige effekter av glekaprevir eller pibrentasvir på fertilitet ved høyere eksponering enn det som er anbefalt dose hos mennesker (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Maviret har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

I samlede kliniske fase 2- og 3-studier med voksne pasienter med genotype 1, 2, 3, 4, 5 eller 6 HCV-infeksjon som fikk Maviret, var de vanligst rapporterte bivirkningene (forekomst $\geq 10\%$) hodepine og fatigue. Mindre enn 0,1 % av pasientene som ble behandlet med Maviret hadde alvorlige bivirkninger (transitorisk iskemisk anfall). Andelen pasienter behandlet med Maviret som seponerte behandlingen permanent på grunn av bivirkninger var 0,1 %.

Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger er identifisert i fase 2- og 3-registreringsstudier hos HCV-infiserte voksne med eller uten cirrhose behandlet med Maviret i 8, 12 eller 16 uker, eller ved bruk etter markedsføring. Bivirkningene er listet opp nedenfor etter organklassesystem og frekvens. Frekvensene er definert som følger: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) eller ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 5: Bivirkninger som er identifisert ved bruk av Maviret

Frekvens	Bivirkninger
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	
Mindre vanlige	angioødem
<i>Sykdommer i nervesystemet</i>	
Svært vanlige	hodepine
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	
Vanlige	diaré, kvalme
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	
Ikke kjent	pruritus
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	
Svært vanlige	fatigue
Vanlige	asteni
<i>Undersøkelser</i>	
Vanlige	økning i total bilirubin

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Bivirkninger hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon, inkludert pasienter på dialyse

Sikkerhet av Maviret hos pasienter med kronisk nyresvikt (inkludert pasienter på dialyse) og genotype 1, 2, 3, 4, 5 eller 6 kronisk HCV-infeksjon med kompensert leversykdom (med eller uten cirrhose) ble vurdert hos voksne i EXPEDITION-4 (n=104) og EXPEDITION-5 (n=101). De vanligste bivirkningene hos pasientene med alvorlig nedsatt nyrefunksjon var pruritus (17 %) og fatigue (12 %) i EXPEDITION-4 og pruritus (14,9 %) i EXPEDITION-5.

Bivirkninger hos lever- eller nyretransplanterte pasienter

Sikkerheten til Maviret ble vurdert hos 100 tidligere lever- eller nyretransplanterte voksne pasienter med kronisk HCV-infeksjon genotype 1, 2, 3, 4 eller 6 uten cirrhose (MAGELLAN-2). Den samlede sikkerhetsprofilen hos transplanterte pasienter var sammenlignbar med det som ble observert hos pasienter i fase 2 og 3 studier. Bivirkninger observert hos flere enn eller lik 5 % av pasientene som fikk Maviret i 12 uker var hodepine (17 %), fatigue (16 %), kvalme (8 %) og kløe (7 %).

Sikkerhet hos pasienter koinfisert med HCV/hiv-1

Den samlede sikkerhetsprofilen hos voksne pasienter koinfisert med HCV/hiv-1 (ENDURANCE-1 og EXPEDITION-2) var sammenlignbar med sikkerhetsprofilen observert hos voksne pasienter med HCV-monoinfeksjon.

Pediatrik populasjon

Sikkerheten til Maviret hos HCV GT1-6-infiserte ungdom er basert på data fra en fase 2/3 åpen studie hos 47 pasienter i alderen 12 år til < 18 år behandlet med Maviret tabletter i 8 til 16 uker (DORA-del 1). Bivirkningene observert var sammenlignbare med de som ble observert i kliniske studier med Maviret hos voksne.

Sikkerheten til Maviret hos HCV GT1-6-infiserte barn i alderen 3 år til under 12 år er basert på data fra en åpen fase 2/3-studie hos 80 pasienter i alderen 3 til < 12 år behandlet med Maviret drasjert granulat basert på vekt i 8, 12 eller 16 uker (DORA-del 2). Bivirkningsmønsteret som ble observert var sammenlignbart med det som ble observert i kliniske studier av Maviret filmdrasjerte tabletter hos ungdom og voksne. Diaré, kvalme og oppkast oppsto noe hyppigere hos pediatriske pasienter sammenlignet med ungdom (bivirkninger: henholdsvis 3,8 % vs. 0 %, 3,8 % vs. 0 % og 7,5 % vs. 2,1 %).

Økning av serumbilirubin

Økning av totalbilirubin på minst 2 ganger øvre normalverdi (ULN) ble observert hos 1,3 % av pasientene, relatert til glekaprevirmediert hemming av bilirubintransportører og metabolisme. Økning i bilirubin var asymptomatisk, forbigående og oppstod typisk tidlig i behandlingen. Økning i bilirubin var hovedsakelig indirekte og ikke forbundet med økning av ALAT. Direkte hyperbilirubinemi ble rapportert hos 0,3 % av pasientene.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

De høyeste dokumenterte dosene gitt til friske frivillige er 1200 mg glekaprevir én gang daglig i 7 dager, og 600 mg pibrentasvir én gang daglig i 10 dager. Asymptomatisk økning i serum-ALAT (> 5 x ULN) ble sett hos 1 av 70 friske personer etter flere doser med glekaprevir (700 mg eller 800 mg) én gang daglig i ≥ 7 dager. Ved tilfeller av overdose skal pasienten overvåkes for tegn og symptomer på toksisitet (se pkt. 4.8). Hensiktsmessig symptomatisk behandling bør iverksettes umiddelbart. Glekaprevir og pibrentasvir blir ikke signifikant eliminert ved hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk, direktevirkende antivirale midler, ATC-kode: J05AP57

Virkningsmekanisme

Maviret er en fast dosekombinasjon av to pangenotypiske, direktevirkende antivirale midler, glekaprevir (NS3/4A-proteasehemmer) og pibrentasvir (NS5A-hemmer) som er rettet mot flere stadier av HCV-virusets livssyklus.

Glekaprevir

Glekaprevir er en pangenotypisk hemmer av HCV NS3/4A-protease, som er nødvendig for proteolytisk spaltning av HCV-kodet polyprotein (til modne former av NS3-, NS4A-, NS4B-, NS5A-, og NS5B-proteiner) og er avgjørende for viral replikasjon.

Pibrentasvir

Pibrentasvir er en pangenotypisk hemmer av HCV NS5A, som er nødvendig for viral RNA-replikasjon og viriondannelse. Virkningsmekanismen til pibrentasvir er karakterisert basert på studier av antiviral aktivitet i cellekultur og ved kartlegging av legemiddelresistens.

Antiviral aktivitet

EC₅₀-verdiene for glekaprevir og pibrentasvir mot fullengde- eller kimære replikoner som koder NS3 eller NS5A fra laboratoriestammer, er presentert i tabell 6.

Tabell 6. Aktivitet av glekaprevir og pibrentasvir mot HCV-genotype 1-6 replikoncellelinjer

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

NA = ikke tilgjengelig

Aktiviteten til glekaprevir *in vitro* ble også undersøkt i et biokjemisk assay, med tilsvarende lave EC₅₀-verdier på tvers av genotypene.

EC₅₀-verdiene til glekaprevir og pibrentasvir mot kimære replikoner som koder NS3 eller NS5A fra kliniske isolater er presentert i tabell 7.

Tabell 7. Aktivitet av glekaprevir og pibrentasvir mot transiente replikoner som inneholder NS3 eller NS5A fra kliniske isolater av HCV-genotype 1-6

Undertyp e av HCV	Glekaprevir		Pibrentasvir	
	Antall kliniske isolater	Median EC ₅₀ , nM (variasjon)	Antall kliniske isolater	Median EC ₅₀ , nM (variasjon)
1a	11	0,08 (0,05 - 0,12)	11	0,0009 (0,0006 - 0,0017)
1b	9	0,29 (0,20 - 0,68)	8	0,0027 (0,0014 - 0,0035)
2a	4	1,6 (0,66 - 1,9)	6	0,0009 (0,0005 - 0,0019)
2b	4	2,2 (1,4 - 3,2)	11	0,0013 (0,0011 - 0,0019)
3a	2	2,3 (0,71 - 3,8)	14	0,0007 (0,0005 - 0,0017)
4a	6	0,41 (0,31 - 0,55)	8	0,0005 (0,0003 - 0,0013)
4b	NA	NA	3	0,0012 (0,0005 - 0,0018)
4d	3	0,17 (0,13 - 0,25)	7	0,0014 (0,0010 - 0,0018)
5a	1	0,12	1	0,0011
6a	NA	NA	3	0,0007 (0,0006 - 0,0010)
6e	NA	NA	1	0,0008
6p	NA	NA	1	0,0005

NA = ikke tilgjengelig

Resistens

I cellekultur

Aminosyresubstitusjoner i NS3 eller NS5A selektert i cellekultur eller viktige for hemmerklassen ble karakterisert fenotypisk i replikoner.

Viktige substitusjoner for HCV-proteasehemmerklassen i posisjonene 36, 43, 54, 55, 56, 155, 166 eller 170 i NS3, hadde ingen innvirkning på aktiviteten til glekaprevir. Substitusjoner ved aminosyreposisjon 168 i NS3 hadde ingen innvirkning hos genotype 2, mens enkelte substitusjoner ved posisjon 168 reduserte følsomheten for glekaprevir opptil 55 ganger (genotype 1, 3, 4) eller reduserte følsomheten med > 100 ganger (genotype 6). Noen substitusjoner ved posisjon 156 reduserte følsomheten for glekaprevir (genotype 1 til 4) med > 100 ganger. Substitusjoner ved aminosyreposisjon 80 reduserte ikke følsomheten for glekaprevir, bortsett fra hos Q80R hos genotype 3a, som viste 21 ganger nedsatt følsomhet for glekaprevir.

Enkeltsubstitusjoner som er viktige for NS5A-hemmerklassen i posisjonene 24, 28, 30, 31, 58, 92 eller 93 i NS5A hos genotype 1 til 6 hadde ingen innvirkning på aktiviteten av pibrentasvir. Spesifikt hos genotype 3a var det ingen innvirkning på aktiviteten av pibrentasvir fra A30K eller Y93H. Noen kombinasjoner av substitusjoner hos genotype 1a og 3a (inkludert A30K + Y93H hos genotype 3a) viste redusert følsomhet for pibrentasvir. Tilstedeværelse av naturlig forekommende polymorfisme K30 og M31 i NS5A reduserte følsomheten for pibrentasvir 24 ganger for genotype 3b-replikon i forhold til aktiviteten til pibrentasvir i genotype 3a-replikon.

I kliniske studier

Studier med behandlingsnaive voksne pasienter og voksne pasienter som tidligere er behandlet med peginterferon (pegIFN), ribavirin (RBV) og/eller sofosbuvir, med eller uten cirrhose

22 av omtrent 2300 voksne pasienter behandlet med Maviret i 8, 12 eller 16 uker i kliniske fase 2- og 3-registreringsstudier opplevde virologisk svikt (2 med genotype 1-infeksjon, 2 med genotype 2-infeksjon, 18 med genotype 3-infeksjon).

Blant de 2 genotype 1-infiserte pasientene som opplevde virologisk svikt, var det én som hadde de behandlingsrelaterte substitusjonene A156V i NS3 og Q30R/L31M/H58D i NS5A, og én hadde Q30R/H58D (mens Y93N var til stede både ved baseline og etter avsluttet behandling) i NS5A.

Blant de 2 genotype 2-infiserte pasientene ble det ikke sett behandlingsrelaterte substitusjoner i NS3 eller NS5A (M31-polymorfien i NS5A var til stede både ved baseline og etter avsluttet behandling hos begge pasienter).

Blant de 18 genotype 3-infiserte pasientene som ble behandlet med Maviret i 8, 12 eller 16 uker som opplevde virologisk svikt, ble de behandlingsrelaterte NS3-substitusjonene Y56H/N, Q80K/R, A156G eller Q168L/R sett hos 11 pasienter. A166S eller Q168R var til stede både ved baseline og etter avsluttet behandling hos 5 pasienter. De behandlingsrelaterte NS5A-substitusjonene M28G, A30G/K, L31F, P58T eller Y93H ble sett hos 16 pasienter, og 13 pasienter hadde A30K (n=9) eller Y93H (n=5) ved baseline og etter avsluttet behandling.

Studier med voksne pasienter med eller uten kompensert cirrhose som var tidligere behandlet med NS3/4A-protease- og/eller NS5A-hemmere

10 av 113 pasienter som ble behandlet med Maviret i MAGELLAN-1-studien i 12 eller 16 uker, opplevde virologisk svikt. Blant de 10 genotype 1-infiserte pasientene med virologisk svikt ble de behandlingsrelaterte NS3-substitusjonene V36A/M, R155K/T, A156G/T/V eller D168A/T sett hos 7 pasienter. 5 av de 10 hadde kombinasjoner av V36M, Y56H, R155K/T eller D168A/E i NS3 ved baseline og etter avsluttet behandling. Alle pasientene infisert med genotype 1 med virologisk svikt hadde én eller flere av NS5A-substitusjonene L/M28M/T/V, Q30E/G/H/K/L/R, L31M, P32-delesjon, H58C/D eller Y93H ved baseline, med ytterligere behandlingsrelaterte NS5A-substitusjoner M28A/G, P29Q/R, Q30K, H58D eller Y93H sett hos 7 pasienter ved tidspunktet for svikt.

Tretten av de 177 pasientene med kronisk HCV GT1-infeksjon (alle tilfeller av virologisk svikt hadde GT1a-infeksjon) som var tidligere behandlet med NS5A-hemmer + SOF behandlet med Maviret i studie B16-439 i 12 uker (9 av 13) eller 16 uker (4 av 13), opplevde virologisk svikt. Blant de 13 tilfellene av virologisk svikt ble det observert behandlingsrelaterte NS3-substitusjoner hos 4 pasienter ved tidspunktet for svikt: A156V (n=2) eller R155W + A156G (n=2); 3 av disse 4 pasientene hadde også Q80K ved baseline og ved tidspunktet for svikt. Ved baseline hadde 12 av 13 tilfeller av virologisk svikt én eller flere NS5A-polymorfier påvist ved karakteristiske aminosyreposisjoner (M28V/T, Q30E/H/N/R, L31M/V, H58D, E62D/Q eller Y93H/N) og 10 av 13 utviklet ytterligere NS5A-substitusjoner (M28A/S/T (n=3), Q30N (n=1), L31M/V (n=2), P32-delesjon (n=1), H58D (n=4), E62D (n=1)) ved tidspunktet for behandlingssvikt.

Effekt av HCV-aminosyrepolymerfisme ved baseline på behandlingsrespons

En samlet analyse av behandlingsnaive voksne pasienter og voksne pasienter tidligere behandlet med pegylert interferon, ribavirin og/eller sofosbuvir som fikk Maviret i kliniske fase 2- og fase 3-studier ble utført for å utforske sammenhengen mellom polymerfisme ved baseline og behandlingsresultat, og for å beskrive substitusjoner sett ved virologisk svikt. Polymerfismer ved baseline tilhørende en undertypespesifikk referansesekvens ved aminosyreposisjon 155, 156 og 168 i NS3, og 24, 28, 30, 31, 58, 92 og 93 i NS5A ble vurdert med en 15 % påvisningsterskel ved neste generasjons sekvensering. Polymerfismer ved baseline i NS3 ble påvist hos 1,1 % (9/845), 0,8 % (3/398), 1,6 % (10/613), 1,2 % (2/164), 41,9 % (13/31) og 2,9 % (1/34) av pasienter med henholdsvis HCV-infeksjon av genotype 1, 2, 3, 4, 5 og 6. Polymerfisme ved baseline i NS5A ble påvist hos 26,8 % (225/841), 79,8 % (331/415), 22,1 % (136/615), 49,7 % (80/161), 12,9 % (4/31) og 54,1 % (20/37) av pasienter med henholdsvis HCV-infeksjon av genotype 1, 2, 3, 4, 5 og 6.

Genotype 1, 2, 4, 5 og 6: Polymorfisme ved baseline i genotype 1, 2, 4, 5 og 6 hadde ingen innvirkning på behandlingsresultatet.

Genotype 3: Hos pasienter som fikk det anbefalte regimet (n=313), hadde polymorfisme ved baseline i NS5A (inkludert Y93H) eller NS3 ingen relevant innvirkning på behandlingsresultatet. Alle pasientene (15/15) med Y93H og 77 % (17/22) med A30K i NS5A ved baseline oppnådde SVR12. Den totale forekomsten av A30K og Y93H ved baseline var henholdsvis 7,0 % og 4,8 %. Muligheten til å vurdere effekt av polymorfisme ved baseline i NS5A var redusert hos behandlingsnaive pasienter med cirrhose og hos pasienter som tidligere hadde vært behandlet, på grunn av lav forekomst av A30K (3,0 %, 4/132) eller Y93H (3,8 %, 5/132).

Kryssresistens

In vitro-data indikerer at størstedelen av de resistensassosierte substitusjonene i NS5A ved aminosyreposisjon 24, 28, 30, 31, 58, 92, eller 93 som gir resistens mot ombitasvir, daklatasvir, ledipasvir, elbasvir eller velpatasvir fortsatte å være følsomme for pibrentasvir. Noen kombinasjoner av NS5A-substitusjoner ved disse posisjonene viste redusert følsomhet for pibrentasvir. Glekaprevir var fullt aktivt mot resistensassosierte substitusjoner i NS5A, mens pibrentasvir var fullt aktivt mot resistensassosierte substitusjoner i NS3. Både glekaprevir og pibrentasvir var fullt aktive mot substitusjoner assosiert med resistens mot NS5B-nukleotid- og ikke-nukleotidhemmere.

Klinisk effekt og sikkerhet

Tabell 8 oppsummerer kliniske studier som er utført med Maviret hos pasienter med HCV-infeksjon av genotype 1, 2, 3, 4, 5 eller 6.

Tabell 8: Kliniske studier som er utført med Maviret hos pasienter med HCV-infeksjon av genotype 1, 2, 3, 4, 5 eller 6.

Genotype (GT)	Klinisk studie	Oppsummering av studiedesign
BN og TB-PRS pasienter uten cirrhose		
GT1	ENDURANCE-1 ^a	Maviret i 8 uker (n=351) eller 12 uker (n=352)
	SURVEYOR-1	Maviret i 8 uker (n=34)
GT2	ENDURANCE-2	Maviret (n=202) eller placebo (n=100) i 12 uker
	SURVEYOR-2 ^b	Maviret i 8 uker (n=199) eller 12 uker (n=25)
GT3	ENDURANCE-3	Maviret i 8 uker (n=157) eller 12 uker (n=233) Sofosbuvir + daklatasvir i 12 uker (n=115)
	SURVEYOR-2	Maviret i 8 uker (kun BN, n=29) eller 12 uker (n=76) eller 16 uker (kun TB, n=22)
GT4, 5, 6	ENDURANCE-4	Maviret i 12 uker (n=121)
	ENDURANCE-5,6	Maviret i 8 uker (n=75)
	SURVEYOR-1	Maviret i 12 uker (n=32)
	SURVEYOR-2 ^c	Maviret i 8 uker (n=58)
GT1-6	VOYAGE-1 ^f	Maviret i 8 uker (GT1, 2, 4, 5, og 6 og GT3 BN) (n=356) eller 16 uker (kun GT3 TB) (n=6)
BN og TB-PRS pasienter med cirrhose		
GT1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION-1	Maviret i 12 uker (n=146)
GT3	SURVEYOR-2 ^d	Maviret i 12 uker (kun BN, n=64) eller 16 uker (kun TB, n=51)
GT5, 6	ENDURANCE-5,6	Maviret i 12 uker (n=9)
GT1-6	VOYAGE-2 ^f	Maviret i 12 uker (GT1, 2, 4, 5, og 6 og GT3 BN) (n=157) eller 16 uker (kun GT3 TB) (n=3)

GT1-6	EXPEDITION-8	Maviret i 8 uker (n=343) (kun BN)
Pasienter med kronisk nyresvikt stadium 3b, 4 og 5, med eller uten cirrhose		
GT1-6	EXPEDITION-4	Maviret i 12 uker (n=104)
GT1-6	EXPEDITION-5	Maviret i 8 uker (n=84) eller 12 uker (n=13) eller 16 uker (n=4)
Pasienter tidligere behandlet med NS5A-hemmere og/eller PI, med eller uten cirrhose		
GT1, 4	MAGELLAN-1 ^c	Maviret i 12 uker (n=66) eller 16 uker (n=47)
GT1	B16-439	Maviret i 12 uker (n=78) eller 16 uker (n=78) eller Maviret + RBV i 12 uker (n=21) ^g
HCV/hiv-1-koinfiserte pasienter med eller uten cirrhose		
GT1-6	EXPEDITION-2	Maviret i 8 uker (n=137) eller 12 uker (n=16)
Lever- eller nyretransplanterte pasienter		
GT1-6	MAGELLAN-2	Maviret i 12 uker (n=100)
Unge pasienter (12 til < 18 år)		
GT1-6	DORA (del 1) ^a	Maviret i 8 uker (n=44) eller 16 uker (n=3)
Barn (3 til < 12 år)		
GT1-6	DORA (del 2) ^a	Maviret i 8 (n=78), 12 (n=1) eller 16 uker (n=1)

BN=behandlingsnaive, TB-PRS=tidligere behandlet (inkluderer tidligere behandling som inkluderte pegIFN (eller IFN) og/eller RBV og /eller sofosbuvir), PI=proteasehemmer

a. ENDURANCE-1 inkluderte 33 pasienter koinfisert med hiv-1. DORA inkluderte 3 pasienter koinfisert med hiv-1.

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

c. GT3 uten cirrhose fra SURVEYOR-2 del 1 og 2 - Maviret i 8 uker (n=29) eller 12 uker (n=54), GT3 uten cirrhose fra SURVEYOR-2 del 3 - Maviret i 12 uker (n=22) eller 16 uker (n=22).

d. GT3 med cirrhose fra SURVEYOR-2 del 2 - Maviret i 12 uker (n=24) eller 16 uker (n=4), GT3 med cirrhose fra SURVEYOR-2 del 3 - Maviret i 12 uker (n=40) eller 16 uker (n=47).

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

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

g. Maviret er ikke anbefalt til rebehandling av pasienter som tidligere har blitt eksponert for NS3/4A- og/eller NS5A-hemmere (se pkt. 4.4).

Serumverdier av HCV-RNA ble målt i de kliniske studiene ved bruk av Roche COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV-test (versjon 2.0) med en nedre grenseverdi for kvantifisering (LLOQ) på 15 IE/ml (med unntak av SURVEYOR-1 og SURVEYOR-2, som brukte Roche COBAS TaqMan real-time revers transkriptase-PCR (RT-PCR) assay v. 2.0, med en LLOQ på 25 IE/ml). Vedvarende virologisk respons (SVR12), definert som HCV-RNA mindre enn LLOQ ved 12 uker etter opphør av behandling, var det primære endepunktet i alle studiene for å bestemme kureringsraten av HCV.

Kliniske studier med behandlingsnaive eller tidligere behandlede pasienter med eller uten cirrhose

Av de 2409 behandlede voksne pasientene med kompensert leversykdom (med eller uten cirrhose) som enten var behandlingsnaive eller behandlet tidligere med kombinasjoner av peginterferon, ribavirin og/eller sofosbuvir, var median alder 53 år (variasjon: 19 til 88), 73,3 % var behandlingsnaive, 26,7 % var tidligere behandlet med en kombinasjon med enten sofosbuvir, ribavirin og/eller peginterferon, 40,3 % hadde HCV-genotype 1, 19,8 % hadde HCV-genotype 2, 27,8 % hadde genotype 3, 8,1 % hadde genotype 4, 3,4 % hadde genotype 5-6, 13,1 % var ≥ 65 år, 56,6 % var menn, 6,2 % var av afrikansk opprinnelse, 12,3 % hadde cirrhose, 4,3 % hadde alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresvikt, 20,0 % hadde kroppsmasseindeks på minst 30 kg/m², 7,7 % var koinfisert med hiv-1, og median HCV-RNA-verdi ved baseline var 6,2 log₁₀ IE/ml.

Tabell 9: SVR12 hos voksne pasienter, behandlingsnaive og tidligere behandlet^a med peginterferon, ribavirin og/eller sofosbuvir infisert med genotype 1, 2, 4, 5 og 6 som fikk anbefalt behandlingsvarighet (samlede data fra ENDURANCE-1^b, SURVEYOR-1, -2 og EXPEDITION-1, -2^b, -4 og -8)

	Genotype 1	Genotype 2	Genotype 4	Genotype 5	Genotype 6
SVR12 hos pasienter uten cirrhose					
8 uker	99,2 % (470/474)	98,1 % (202/206)	95,2 % (59/62)	100 % (2/2)	92,3 % (12/13)
Utfall for pasienter uten SVR12					
VS under behandling	0,2 % (1/474)	0 % (0/206)	0 % (0/62)	0 % (0/2)	0 % (0/13)
Tilbakefall ^c	0 % (0/471)	1,0 % (2/204)	0 % (0/61)	0 % (0/2)	0 % (0/13)
Annet ^d	0,6 % (3/474)	1,0 % (2/206)	4,8 % (3/62)	0 % (0/2)	7,7 % (1/13)
SVR12 hos pasienter med cirrhose					
8 uker	97,8 % (226/231)	100 % (26/26)	100 % (13/13)	100 % (1/1)	100 % (9/9)
12 uker	96,8 % (30/31)	90,0 % (9/10)	100 % (8/8)	---	100 % (1/1)
Utfall for pasienter uten SVR12					
VS under behandling	0 % (0/262)	0 % (0/36)	0 % (0/21)	0 % (0/1)	0 % (0/10)
Tilbakefall ^c	0,4 % (1/256)	0 % (0/35)	0 % (0/20)	0 % (0/1)	0 % (0/10)
Annet ^d	1,9 % (5/262)	2,8 % (1/36)	0 % (0/21)	0 % (0/1)	0 % (0/10)

VS=virologisk svikt

- a. Prosentandel pasienter tidligere behandlet med PRS er 26 %, 14 %, 24 %, 0 % og 13 % for henholdsvis genotype 1, 2, 4, 5 og 6. Ingen av GT5-pasientene var TB-PRS, og 3 GT6-pasienter var TB-PRS.
- b. Inkludert totalt 154 pasienter koinfisert med hiv-1 i ENDURANCE-1 og EXPEDITION-2 som fikk anbefalt behandlingsvarighet.
- c. Tilbakefall er definert som HCV-RNA \geq LLOQ etter «end-of-treatment»-respons blant de som fullførte behandlingen.
- d. Inkludert pasienter som avsluttet på grunn av bivirkninger, ikke gjennomførte oppfølging, eller pasienter som trakk seg.

Av genotype 1-, 2-, 4-, 5- eller 6-infiserte pasienter med terminal nyresvikt som deltok i EXPEDITION-4, oppnådde 97,8 % (91/93) SVR12 uten virologisk svikt.

Klinisk studie hos pasienter med genotype 5- eller 6-infeksjon

ENDURANCE-5,6 var en åpen studie hos 84 HCV GT5 (n=23) eller 6-infiserte (n=61) BN eller TB-PRS voksne pasienter. Pasienter uten cirrhose fikk Maviret i 8 uker og pasienter med kompensert cirrhose fikk Maviret i 12 uker. Av de 84 pasientene som ble behandlet var median alder 59 år (variasjon 24-79), 27 % hadde HCV genotype 5, 73 % hadde HCV genotype 6, 54 % var kvinner, 30 % var hvite, 68 % var av asiatisk opprinnelse, 90 % var HCV BN, 11 % hadde kompensert cirrhose.

Den totale SVR12-raten var 97,6 % (82/84). SVR12-raten var 95,7 % (22/23) for GT5-infiserte pasienter og 98,4 % (60/61) for GT6-infiserte pasienter. En BN GT5-infisert pasient uten cirrhose opplevde tilbakefall og en BN GT6-infisert pasient med kompensert cirrhose opplevde virologisk svikt under behandling.

Pasienter med genotype 1-, 2-, 4-, 5- eller 6-infeksjon med cirrhose som fikk Maviret i 8 uker
Sikkerheten og effekten av Maviret gitt i 8 uker hos behandlingsnaive voksne pasienter med GT 1, 2, 4, 5 eller 6 med kompensert cirrhose ble vurdert i en enkeltarmet, åpen studie (EXPEDITION-8).

Av de 280 pasientene som ble behandlet var median alder 60 år (variasjon: 34 til 88), 81,8 % hadde HCV genotype 1, 10 % hadde HCV genotype 2, 4,6 % hadde HCV genotype 4, 0,4 % hadde HCV genotype 5, 3,2 % hadde HCV genotype 6, 60 % var menn, 9,6 % var av afrikansk opprinnelse.

Den totale SVR12-raten var 98,2 % (275/280). Det var ingen virologisk svikt.

Pasienter med genotype 3-infeksjon

Effekt av Maviret hos pasienter som var behandlingsnaive eller tidligere behandlet med kombinasjoner av peginterferon, ribavirin og/eller sofosbuvir med kronisk hepatitt C-infeksjon av genotype 3, ble vist i de kliniske studiene ENDURANCE-3 (behandlingsnaive voksne uten cirrhose), EXPEDITION-8 (behandlingsnaive voksne med cirrhose), og SURVEYOR-2 del 3 (voksne med og uten cirrhose og/eller tidligere behandlet).

ENDURANCE-3 er en delvis randomisert, åpen, aktivt kontrollert studie med behandlingsnaive genotype 3-infiserte pasienter. Pasientene ble randomisert (2:1) til enten Maviret i 12 uker eller til kombinasjon med sofosbuvir og daklatasvir i 12 uker, og deretter inkluderte studien en tredje arm (som ikke var randomisert) med Maviret i 8 uker. EXPEDITION-8 var en enkeltarmet, åpen studie hos behandlingsnaive pasienter med kompensert cirrhose og genotype 1-, 2-, 3-, 4-, 5- eller 6-infeksjon, som fikk Maviret i 8 uker. SURVEYOR-2 del 3 var en åpen studie som vurderte effekten av Maviret hos tidligere behandlet genotype 3-infiserte pasienter uten cirrhose og med kompensert cirrhose i 16 uker. Blant pasientene som var tidligere behandlet hadde 46 % (42/91) opplevd behandlingssvikt med tidligere regime som inneholdt sofosbuvir.

Tabell 10: SVR12 hos behandlingsnaive, genotype 3-infiserte voksne pasienter uten cirrhose (ENDURANCE-3)

SVR	Maviret 8 uker N=157	Maviret 12 uker N=233	SOF+DCV 12 uker N=115
	94,9 % (149/157)	95,3 % (222/233)	96,5 % (111/115)
		Behandlingsforskjell -1,2 %, 95 % konfidensintervall (-5,6 % til 3,1 %)	
	Behandlingsforskjell -0,4 %, 97,5 % konfidensintervall (-5,4 % til 4,6 %)		
Utfall for pasienter uten SVR12			
VS under behandling	0,6 % (1/157)	0,4 % (1/233)	0 % (0/115)
Tilbakefall ^a	3,3 % (5/150)	1,4 % (3/222)	0,9 % (1/114)
Annet ^b	1,3 % (2/157)	3,0 % (7/233)	2,6 % (3/115)

a. Tilbakefall er definert som HCV-RNA \geq LLOQ etter «end-of-treatment»-respons blant de som fullførte behandlingen.

b. Inkludert pasienter som avsluttet på grunn av bivirkninger, ikke gjennomførte oppfølging, eller pasienter som trakk seg.

I en samlet analyse av behandlingsnaive voksne pasienter uten cirrhose (inkludert fase 2- og 3-data) hvor SVR12 ble vurdert etter tilstedeværelse av A30K ved baseline ble en numerisk lavere SVR12-rate oppnådd hos pasienter med A30K som ble behandlet i 8 uker sammenlignet med de som ble behandlet i 12 uker [78 % (14/18) versus 93 % (13/14)].

Tabell 11: SVR12 hos genotype 3-infiserte pasienter med eller uten cirrhose (SURVEYOR-2 del 3 og EXPEDITION-8)

	Behandlingsnaive med cirrhose	Behandlingsnaive med cirrhose	Tidligere behandlet, med eller uten cirrhose
	Maviret 8 uker (N=63)	Maviret 12 uker (N=40)	Maviret 16 uker (N=69)
SVR	95,2 % (60/63)	97,5 % (39/40)	95,7 % (66/69)
Utfall for pasienter uten SVR12			
VS under behandling	0 % (0/63)	0 % (0/40)	1,4 % (1/69)
Tilbakefall ^a	1,6 % (1/62)	0 % (0/39)	2,9 % (2/68)
Annet ^b	3,2 % (2/63)	2,5 % (1/40)	0 % (0/69)
SVR etter cirrhosestatus			
Uten cirrhose	NA	NA	95,5 % (21/22)
Cirrhose	95,2 % (60/63)	97,5 % (39/40)	95,7 % (45/47)

a. Tilbakefall er definert som HCV-RNA \geq LLOQ etter «end-of-treatment»-respons blant de som fullførte behandlingen.

b. Inkludert pasienter som avsluttet på grunn av bivirkninger, ikke gjennomførte oppfølging, eller pasienter som trakk seg.

Av pasientene med genotype 3-infeksjon med terminal nyresvikt som deltok i EXPEDITION-4, oppnådde 100 % (11/11) SVR12.

Pasienter med genotype 3b-infeksjon

GT3b er en undertype rapportert i et relativt lite antall pasienter med HCV-infeksjon i Kina og noen få land i Sør- og Sørøst-Asia, men sjelden utenfor denne regionen. Studiene VOYAGE-1 og VOYAGE-2 ble utført i Kina, Singapore og Sør-Korea hos voksne pasienter med HCV genotype 1-6 uten cirrhose (VOYAGE-1) eller med kompensert cirrhose (VOYAGE-2). Disse pasientene var ikke tidligere behandlet (BN) eller tidligere behandlet med kombinasjoner av interferoner, peg-interferoner, ribavirin og/eller sofosbuvir (TB-PRS). Alle pasientene uten cirrhose eller med kompensert cirrhose fikk Maviret i henholdsvis 8 eller 12 uker, utenom pasienter med GT3-TB-PRS som fikk Maviret i 16 uker. De totale SVR12-ratene var henholdsvis 97,2 % (352/362) og 99,4 % (159/160) i VOYAGE-1 og VOYAGE-2.

Blant pasientene med GT3b uten cirrhose ble det observert en tallmessig lavere SVR12-rate på 58,3 % (7/12) [62,5 % (5/8) for BN-pasientene og 50 % (2/4) for TB-PRS-pasientene] sammenlignet med pasientene med GT3a uten cirrhose (92,9 % (13/14)). 3 GT3b-BN-pasienter fikk tilbakefall og to GT3b-TB-PRS-pasienter fikk virologisk svikt under behandlingen. Blant pasientene med kompensert cirrhose var den totale SVR12-raten for pasienter med GT3b-infeksjon 87,5 % (7/8) [85,7 % (6/7) for BN-pasientene og 100 % (1/1) for TB-PRS-pasientene] og 100 % (6/6) for pasienter med GT3a-infeksjon. Én GT3b-BN-pasient fikk tilbakefall.

Total SVR12-rate fra kliniske studier med behandlingsnaive eller tidligere behandlede voksne pasienter med eller uten cirrhose

Hos behandlingsnaive (BN) eller tidligere behandlede pasienter med kombinasjoner av interferon, peginterferon, ribavirin og/eller sofosbuvir (TB-PRS) som fikk den anbefalte behandlingsvarigheten, oppnådde totalt 97,5 % (1395/1431) SVR12, mens 0,2 % (3/1431) opplevde virologisk svikt under behandling og 0,9 % (12/1407) opplevde tilbakefall etter avsluttet behandling.

Hos BN- eller TB-PRS-pasienter med kompensert cirrhose som fikk den anbefalte behandlingsvarigheten, oppnådde 97,1 % (431/444) SVR12 (hvorav 97,7 % [335/343] av BN-pasienter oppnådde SVR12), mens 0,2 % (1/444) opplevde virologisk svikt under behandling og 0,9 % (4/434) opplevde tilbakefall etter avsluttet behandling.

Hos BN-pasienter uten cirrhose som fikk den anbefalte behandlingsvarigheten på 8 uker, oppnådde 97,5 % (749/768) SVR12, mens 0,1 % (1/768) opplevde virologisk svikt under behandling og 0,7 % (5/755) opplevde tilbakefall etter avsluttet behandling.

Hos TB-PRS-pasienter uten cirrhose som fikk den anbefalte behandlingsvarigheten, oppnådde 98,2 % (215/219) SVR12, mens 0,5 % (1/219) opplevde virologisk svikt under behandling og 1,4 % (3/218) opplevde tilbakefall etter avsluttet behandling.

Hiv-1-koinfeksjon påvirket ikke effekten. SVR12-raten hos HCV/hiv-1-koinfiserte BN- eller TB-PRS-pasienter behandlet i 8 eller 12 uker (henholdsvis uten cirrhose og med kompensert cirrhose) var 98,2 % (165/168) i ENDURANCE-1 og EXPEDITION-2. Én pasient opplevde virologisk svikt under behandling (0,6 %, 1/168) og ingen pasienter opplevde tilbakefall (0 %, 0/166).

Klinisk studie hos lever- eller nyretransplanterte pasienter

MAGELLAN-2 var en åpen, enarmet studie med 100 tidligere lever- eller nyretransplanterte HCV GT1-6-infiserte voksne pasienter uten cirrhose som fikk Maviret i 12 uker. Studien inkluderte pasienter som var HCV behandlingsnaive eller tidligere behandlet med kombinasjoner av (peg) interferon, ribavirin, og/eller sofosbuvir, med unntak av GT3-infiserte pasienter som alle var behandlingsnaive.

Av de 100 behandlede pasientene, var median alderen 60 år (variasjon: 39 til 78), 57 % hadde HCV genotype 1, 13 % hadde HCV genotype 2, 24 % hadde HCV genotype 3, 4 % hadde HCV genotype 4, 2 % hadde HCV genotype 6, 75 % var menn, 8 % var av afrikansk opprinnelse, 66 % var HCV behandlingsnaive, ingen hadde cirrhose og 80 % hadde en baseline fibrosetilstand på F0 eller F1, 80 % av pasientene var tidligere levertransplanterte og 20 % var tidligere nyretransplanterte. Immunsuppressiva godkjent for samtidig administrasjon var ciklosporin \leq 100 mg/daglig, takrolimus, sirolimus, everolimus, azatioprin, mykofenolsyre, prednison og prednisolon.

Den totale SVR12-raten hos tidligere transplanterte pasienter var 98,0 % (98/100). Det var ett tilbakefall og ingen virologisk svikt under behandling.

Klinisk studie hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon

EXPEDITION-5 var en åpen studie med 101 HCV GT1-6-infiserte voksne pasienter uten cirrhose eller med kompensert cirrhose og kronisk nyresykdom stadium 3b, 4 eller 5. Pasienter var enten behandlingsnaive eller tidligere behandlet med kombinasjoner av (peg) interferon, ribavirin, og/eller sofosbuvir og fikk Maviret i 8, 12 eller 16 uker i henhold til godkjent behandlingsvarighet.

Av de 101 behandlede pasientene, var median alder 58 år (variasjon 32-87), 53 % hadde HCV genotype 1, 27 % hadde HCV genotype 2, 15 % hadde HCV genotype 3, 4 % hadde HCV genotype 4, 59 % var menn, 73 % var hvite, 80 % var HCV behandlingsnaive, 13 % hadde cirrhose og 65 % hadde en baseline fibrosetilstand på F0 eller F1, 7 % hadde kronisk nyresykdom stadium 3b, 17 % hadde kronisk nyresykdom stadium 4 og 76 % hadde kronisk nyresykdom stadium 5 (alle fikk dialyse), 84 pasienter fikk 8 uker med behandling, 13 pasienter fikk 12 uker med behandling og 4 pasienter fikk 16 uker med behandling.

Den totale SVR12-raten var 97 % (98/101). Det var ingen virologisk svikt.

Varighet av vedvarende virologisk respons

I en langtids oppfølgingsstudie (M13-576) hadde 99,5 % (374/376) av voksne pasienter som hadde oppnådd SVR12 i tidligere kliniske studier med Maviret opprettholdt SVR til sitt siste oppfølgingsbesøk (median varighet av oppfølging: 35,5 måneder): 100 %, 99,6 % og 95,8 % av pasientene som hadde fått henholdsvis 8, 12 og 16 ukers behandling med Maviret. Av de to pasientene som ikke hadde opprettholdt SVR, fikk én et sent tilbakefall 390 dager etter behandling med Maviret, og den andre pasienten fikk en ny infeksjon med en annen HCV-genotype.

Eldre

Kliniske studier med Maviret inkluderte 328 pasienter i alderen 65 og eldre (13,8 % av det totale antall pasienter). Responsen som ble sett hos pasienter ≥ 65 år var tilsvarende den som ble sett hos pasienter < 65 år på tvers av behandlingsgruppene.

Pediatrisk populasjon

Effekten, sikkerheten og farmakokinetikken til Maviret hos barn fra 3 år til under 18 år ble vist i en åpen studie som besto av to deler, DORA del 1 og del 2.

DORA del 1 vurderte sikkerheten og effekten til Maviret 300 mg/120 mg (tre 100 mg/40 mg filmdrasjerte tabletter) i 8 eller 16 uker hos 47 ungdommer i alderen 12 år til under 18 år. Median alder var 14 år (variasjon: 12 til 17), 79 % hadde HCV genotype 1, 6 % hadde HCV genotype 2, 9 % hadde HCV genotype 3, 6 % hadde HCV genotype 4, 55 % var kvinner, 11 % var av afrikansk opprinnelse, 77 % var HCV behandlingsnaive, 23 % var tidligere behandlet med interferon, 4 % hadde hiv-koinfeksjon, ingen hadde cirrhose, den gjennomsnittlige vekten var 59 kg (variasjon: 32 til 109).

I DORA del 1 var den totale SVR12-raten 100 % (47/47). Ingen pasienter fikk virologisk svikt.

DORA del 2 vurderte sikkerheten og effekten til Maviret granulat dosert basert på vekt i 8, 12 eller 16 uker hos 80 barn i alderen 3 år til under 12 år. 18 pasienter fikk den laveste dosen, og 62 pasienter fikk den høyeste anbefalte dosen. Median alder var 7 år (variasjon: 3 til 11), 73 % hadde HCV genotype 1, 3 % hadde HCV genotype 2, 23 % hadde HCV genotype 3, 3 % hadde HCV genotype 4, 55 % var kvinner, 6 % var av afrikansk opprinnelse, 97,5 % var HCV-behandlingsnaive, 2,5 % var tidligere behandlet med interferon, 1 % hadde hiv-koinfeksjon, ingen hadde cirrhose, den gjennomsnittlige vekten var 26 kg (variasjon: 13 til 44).

I DORA del 2 var den totale SVR12-raten for pasientene som fikk den høyeste anbefalte dosen 98,4 % (61/62). Ingen pasienter som brukte den høyeste anbefalte dosen fikk virologisk svikt. Ett 9 år gammelt barn med HCV GT3b-infeksjon, som hadde fått den laveste dosen fikk virologisk svikt. Barnet hadde K30R og V31M ved baseline, og behandlingsrelatert Y93H ved tilbakefall i NS5A, baseline eller behandlingsrelaterte substitusjoner ble ikke registrert i NS3.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

De farmakokinetiske egenskapene til komponentene i Maviret er vist i tabell 12.

Tabell 12: Farmakokinetiske egenskaper til komponentene i Maviret hos friske pasienter

	Glekaprevir	Pibrentasvir
Absorpsjon		
T _{max} (t) ^a av tabletter	5,0	5,0
T _{max} (t) ^a av granulat	3,0 – 4,0	3,0 – 5,0
Effekt av måltider (i forhold til fasting) ^b på tabletter for voksne	↑ 83 – 163 %	↑ 40 – 53 %
Effekt av måltider (i forhold til fasting) ^b på granulat	↑ 131 – 168 %	↑ 56 – 115 %
Distribusjon		
% Bundet til humane plasmaproteiner	97,5	> 99,9
Forhold blod-til-plasma	0,57	0,62
Biotransformasjon		
Biotransformasjon	sekundær	ingen
Eliminasjon		
Hovedeliminasjonsvei	Ekskresjon i galle	Ekskresjon i galle
t _{1/2} (t) ved steady-state	6 – 9	23 – 29
% av dose som utskilles i urin ^c	0,7	0
% av dose som utskilles i feces ^c	92,1 ^d	96,6
Transport		
Substrat av transportør	P-gp, BCRP og OATP1B1/3	P-gp og ikke ekskludert BCRP

a. Median T_{max} etter enkeltdoser av glekaprevir og pibrentasvir hos friske pasienter.

b. Gjennomsnittlig systemisk eksponering ved måltider med moderat til høyt fettinnhold.

c. Enkeltdose av [¹⁴C]glekaprevir eller [¹⁴C]pibrentasvir i studier på massebalanse.

d. Oksidative metabolitter eller deres biprodukter utgjorde 26 % av radioaktiv dose. Ingen metabolitter av glekaprevir ble sett i plasma.

Etter 3 dager med monoterapi med enten glekaprevir 300 mg daglig (N=6) eller pibrentasvir 120 mg daglig (N=8) alene hos pasienter med kronisk hepatitt C-infeksjon uten cirrhose var geometrisk gjennomsnittsverdier for AUC₂₄ 13 600 ng•t/ml for glekaprevir og 459 ng•t/ml for pibrentasvir. På grunn av ikke-linearitet med henblikk på dose og kryssinteraksjon mellom glekaprevir og pibrentasvir, er det iboende usikkerhet rundt estimering av farmakokinetiske parametre ved å bruke populasjonsfarmakokinetiske modeller. Basert på populasjonsfarmakokinetiske modeller for Maviret hos pasienter med kronisk hepatitt C var AUC₂₄-verdier ved steady-state for glekaprevir og pibrentasvir henholdsvis 4800 og 1430 ng•t/ml hos pasienter uten cirrhose (N=1804) og 10 500 og 1530 ng•t/ml hos pasienter med cirrhose (N=280). Sammenlignet med friske frivillige (N=230) var populasjonsestimatet for AUC_{24,ss} tilsvarende (10 % forskjell) for glekaprevir og 34 % lavere for pibrentasvir hos HCV-infiserte pasienter uten cirrhose.

Linearitet/ikke-linearitet

AUC for glekaprevir økte mer enn doseproporsjonalt (1200 mg én gang daglig ga en 516 ganger høyere eksponering enn 200 mg én gang daglig) som kan skyldes metning av opptaks- og efflukstransportører.

AUC for pibrentasvir økte mer enn doseproporsjonalt ved doser opptil 120 mg (mer enn 10 ganger økning i eksponering ved 120 mg én gang daglig enn 30 mg én gang daglig), men hadde lineær farmakokinetikk ved doser ≥ 120 mg. Den ikke-lineære økningen i eksponering < 120 mg kan skyldes metning av efflukstransportører.

Biotilgjengeligheten til pibrentasvir ved samtidig administrering med glekaprevir er 3 ganger større enn ved pibrentasvir alene. Glekaprevir påvirkes i lavere grad av samtidig administrering med pibrentasvir.

Farmakokinetikk hos spesielle populasjoner

Rase/etnisitet

Ingen dosejustering av Maviret er nødvendig på bakgrunn av rase eller etnisitet.

Kjønn

Ingen dosejustering av Maviret er nødvendig på bakgrunn av kjønn.

Eldre

Ingen dosejustering av Maviret er nødvendig hos eldre. Populasjonsfarmakokinetiske analyser gjort med HCV-infiserte pasienter viste at innenfor det analyserte aldersområdet (12 til 88 år) medførte alder ingen klinisk signifikant effekt på eksponering for glekaprevir eller pibrentasvir.

Pediatrik populasjon

Ved de dosene som er anbefalt i henhold til pasientens vekt, falt eksponeringen for glekaprevir og pibrentasvir hos barn i alderen 3 til < 12 år innenfor det effektive eksponeringsområdet hos voksne fra fase 2/3-studier. Maviret er tilgjengelig som en tablett for barn fra 12 år til under 18 år, eller som veier mer enn 45 kg. Granulatet ble ikke vurdert hos barn over 12 år. Tabletter og granulat er ikke byttbare. Farmakokinetikken til glekaprevir og pibrentasvir er ikke fastslått hos barn < 3 år eller som veier under 12 kg.

Nedsatt nyrefunksjon

AUC for glekaprevir og pibrentasvir økte ≤ 56 % hos pasienter uten HCV-infeksjon med lett, moderat, alvorlig eller terminal nedsatt nyrefunksjon uten dialyse sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. AUC for glekaprevir og pibrentasvir var tilnærmet lik med og uten dialyse (≤ 18 % forskjell) hos dialyseavhengige pasienter uten HCV-infeksjon. I populasjonsfarmakokinetiske analyser med HCV-infiserte pasienter ble det sett 86 % høyere AUC for glekaprevir og 54 % høyere AUC for pibrentasvir hos pasienter med terminal nyresykdom med eller uten dialyse, sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. Større økninger kan forventes når ubundet konsentrasjon tas i betraktning.

Samlet sett var endring i eksponering for Maviret hos HCV-infiserte pasienter med nedsatt nyrefunksjon med eller uten dialyse ikke klinisk signifikant.

Nedsatt leverfunksjon

Ved klinisk dose, sammenlignet med pasienter uten HCV-infeksjon med normal leverfunksjon, var AUC for glekaprevir 33 % høyere hos pasienter med Child-Pugh A, 100 % høyere hos pasienter med Child-Pugh B og økte med 11 ganger hos pasienter med Child-Pugh C. AUC for pibrentasvir var lik hos pasienter med Child-Pugh A, 26 % høyere hos pasienter med Child-Pugh B og 114 % høyere hos pasienter med Child-Pugh C. Større økninger kan forventes når ubundet konsentrasjon tas i betraktning.

Populasjonsfarmakokinetiske analyser har vist at etter administrering av Maviret hos pasienter med HCV-infeksjon og kompensert cirrhose var eksponering for glekaprevir doblet og eksponering for pibrentasvir tilnærmet lik den hos pasienter med HCV-infeksjon uten cirrhose. Mekanismen for forskjellen i eksponering for glekaprevir hos pasienter med kronisk hepatitt C med eller uten cirrhose er ukjent.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Glekaprevir og pibrentasvir var ikke gentoksiske i en rekke *in vitro*- og *in vivo*-forsøk, inkludert bakteriell mutagenisitet, kromosomavvik ved bruk av humane perifere blodlymfocytter og *in vivo*-mikrokjerneforsøk med gnagere. Det er ikke utført studier på karsinogenitet med glekaprevir eller pibrentasvir.

Det er ikke sett effekt på paring, fertilitet hos hunner eller hanner eller tidlig embryonisk utvikling hos gnagere ved den høyeste dosen som ble testet. Systemisk eksponering (AUC) med glekaprevir og pibrentasvir var henholdsvis 63 og 102 ganger høyere enn eksponering i mennesker ved anbefalt dose.

I reproduksjonsstudier med dyr ble det ikke sett negative utviklingseffekter når komponentene i Maviret ble administrert separat under organogenese ved eksponering opptil 53 ganger (rotter, glekaprevir) eller 51 og 1,5 ganger (henholdsvis mus og kaniner, pibrentasvir) eksponering hos mennesker ved anbefalt dose Maviret. Maternal toksisitet (anoreksi, lavere kroppsvekt og lavere økning i kroppsvekt) med noe embryoføtal toksisitet (økning i postimplantasjonstap og antall resorpsjoner og en nedgang i gjennomsnittlig føtal kroppsvekt) utelukket muligheten til å vurdere glekaprevir hos kaniner ved klinisk eksponering. Det var ingen effekt på utvikling med noen av komponentene i peri-/postnatale utviklingsstudier med gnagere hvor maternal systemisk eksponering (AUC) for glekaprevir og pibrentasvir var henholdsvis omtrent 47 og 74 ganger eksponering hos mennesker ved anbefalt dose. Hovedkomponenten som ble sett i melken til diende rotter var uendret glekaprevir, uten effekt på ammende avkom. Pibrentasvir var den eneste komponenten som ble sett i melken til lakterende rotter uten effekt på diende avkom.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Granulatkerne

Kopovidon

Tokofersolan

Propylenglykolmonokaprylat

Kolloidalt silisiumdioksid

Krysskarmellosenatrium (kun i glekaprevirgranulat)

Natriumstearylfumarat

Granulatdrasjering

Hypromellose (E464)

Laktosemonohydrat

Titandioksid

Makrogol

Jernoksid, rødt (E172)

Jernoksid, gult (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Maviret drasjert granulat leveres i doseposer i polyetylentereftalat (PET)/aluminium/polyeten-film i kartonger. Hver kartong inneholder 28 doseposer.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/17/1213/003

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26. juli 2017

Dato for siste fornyelse: 22. mars 2022

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release av filmdrasjerte tabletter

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
TYSKLAND

eller

AbbVie Logistics B.V
Zuiderzeelaan 53
8017 JV Zwolle
NEDERLAND

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release av drasjert granulat i dosepose

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Maviret 100 mg/40 mg filmdrasjerte tabletter
glekaprevir/pibrentasvir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg glekaprevir og 40 mg pibrentasvir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

filmdrasjerte tabletter

84 (4 x 21) filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1213/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

maviret 100 mg/40 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**INDRE KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Maviret 100 mg/40 mg filmdrasjerte tabletter
glekaprevir/pibrentasvir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 100 mg glekaprevir og 40 mg pibrentasvir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

filmdrasjerte tabletter

21 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

Ta alle 3 tablettene fra 1 blister én gang daglig med mat

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1213/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

maviret 100 mg/40 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Maviret 100 mg/40 mg tabletter
glekaprevir/pibrentasvir

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AbbVie (som logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Maviret 50 mg/20 mg drasjert granulat i dosepose
glekaprevir/pibrentasvir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver dosepose inneholder 50 mg glekaprevir og 20 mg pibrentasvir.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose og propylenglykol. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

granulat, drasjert

28 doseposer

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1213/003

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

maviret 50 mg/20 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

DOSEPOSE

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Maviret 50 mg/20 mg drasjert granulat i dosepose
glekaprevir/pibrentasvir
oral bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

AbbVie (som logo)

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Maviret 100 mg/40 mg filmdrasjerte tabletter glekaprevir/pibrentasvir

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Maviret er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Maviret
3. Hvordan du bruker Maviret
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Maviret
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Maviret er og hva det brukes mot

Maviret er et antiviralt legemiddel som brukes til å behandle voksne og barn fra 3 år og eldre med langvarig (kronisk) hepatitt C. Dette er en infeksjonssykdom som rammer leveren og forårsakes av hepatitt C-virus. Maviret inneholder virkestoffene glekaprevir og pibrentasvir.

Maviret virker ved å stanse hepatitt C-virus fra å formere seg og infisere nye celler. Dette gjør at infeksjonen kan fjernes fra kroppen.

2. Hva du må vite før du bruker Maviret

Bruk ikke Maviret dersom:

- du er allergisk overfor glekaprevir, pibrentasvir eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- du har alvorlig leversykdom som skyldes noe annet enn hepatitt C.
- du bruker følgende legemidler:
 - atazanavir (mot hiv-infeksjon)
 - atorvastatin eller simvastatin (for å senke kolesterol i blodet)
 - karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, primidon (brukes vanligvis mot epilepsi)
 - dabigatraneteksilat (for å forhindre blodpropp)
 - legemidler som inneholder etinyløstradiol (slik som prevensjonsmidler, inkludert p-ringer, p-plaster og p-piller)
 - rifampicin (mot infeksjoner)
 - johannesurt (*Hypericum perforatum*) (plantebasert legemiddel som brukes mot mild depresjon).

Ikke bruk Maviret dersom noe av dette gjelder deg. Dersom du er usikker, snakk med lege eller apotek før du bruker Maviret.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege dersom det følgende gjelder deg, siden legen din kan ønske å følge deg opp nære:

- leversykdom som skyldes noe annet enn hepatitt C

- har eller har hatt en infeksjon med hepatitt B-virus
- har diabetes. Du kan ha behov for nøye overvåkning av ditt blodsukker og/eller justering av din diabetesbehandling etter oppstart med Maviret. Noen pasienter med diabetes har opplevd lave nivåer av blodsukker (hypoglykemi) etter oppstart av behandling med legemidler som Maviret.

Blodprøver

Legen din vil ta blodprøver før, under og etter behandling med Maviret. Dette er for at legen skal kunne avgjøre:

- om du skal bruke Maviret og hvor lenge du skal bruke det
- om behandlingen har virket, og om du ikke lenger har hepatitt C-viruset.

Barn

Dette legemidlet skal ikke gis til barn under 3 år eller som veier under 12 kg. Bruk av Maviret hos barn under 3 år eller som veier under 12 kg er ennå ikke undersøkt.

Andre legemidler og Maviret

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Snakk med lege eller apotek før du tar Maviret dersom du bruker noen av legemidlene i tabellen nedenfor. Det kan hende at legen må endre dosen av disse legemidlene.

Legemidler du må fortelle legen din om før du tar Maviret	
Legemiddel	Hensikten med legemidlet
ciklosporin, takrolimus	for å hemme immunsystemet
darunavir, efavirenz, lopinavir, ritonavir	mot hiv-infeksjon
digoksin	mot hjerteproblemer
fluvastatin, lovastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin	for å senke kolesterol i blodet
warfarin og andre lignende legemidler*	for å forhindre blodpropp

*Legen din kan ha behov for å ta blodprøver oftere for å sjekke hvor godt blodet ditt koagulerer.

Dersom noe av det ovenfor gjelder deg (eller dersom du er usikker), snakk med lege eller apotek før du tar Maviret.

Graviditet og prevensjon

Effekten av Maviret under graviditet er ikke kjent. Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid, ettersom det ikke er anbefalt å bruke Maviret under graviditet. Prevensjonsmidler som inneholder etinyløstradiol skal ikke brukes i kombinasjon med Maviret.

Amming

Snakk med lege før du tar Maviret dersom du ammer. Det er ikke kjent om de to virkestoffene i Maviret går over i morsmelk.

Kjøring og bruk av maskiner

Maviret forventes ikke å påvirke evnen til å kjøre eller bruke verktøy eller maskiner.

Maviret inneholder laktose

Snakk med lege før du tar dette legemidlet dersom legen din har fortalt deg at du har intoleranse mot noen sukkerarter.

Maviret inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Maviret

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker. Legen din vil fortelle deg hvor lenge du trenger å bruke Maviret. Maviret tabletter er beregnet til bruk hos voksne, barn fra 12 år og eldre, eller barn som veier 45 kg eller mer. Maviret drasjert granulater er beregnet til bruk hos barn fra 3 år til under 12 år og som veier fra 12 kg til under 45 kg.

Hvor mye du skal ta

Den anbefalte dosen til voksne, barn fra 12 år og eldre, eller barn som veier minst 45 kg, er 3 tabletter Maviret 100 mg/40 mg tatt samtidig, én gang daglig.

Ett blister inneholder tre tabletter slik at ett blister gir den daglige dosen.

Hvordan du skal ta det

- Ta tablettene sammen med mat.
- Svelg tablettene hele.
- Ikke tygg, knus eller del tablettene siden dette kan påvirke mengden Maviret i blodet ditt.

Dersom du er syk (kaster opp) etter å ha tatt Maviret, kan det påvirke mengden Maviret i blodet ditt. Dette kan gjøre at Maviret ikke virker så bra.

- Dersom du kaster opp **mindre enn 3 timer** etter at du har tatt Maviret, skal du ta en ny dose.
- Dersom du kaster opp **mer enn 3 timer** etter at du har tatt Maviret, skal du ikke ta en ny dose før den neste planlagte dosen.

Dersom du tar for mye av Maviret

Dersom du ved et uhell tar mer enn anbefalt dose, må du kontakte legen din eller oppsøke nærmeste sykehus umiddelbart. Ta med deg esken med legemidlet slik at du kan vise legen hva du har tatt.

Dersom du har glemt å ta Maviret

Det er viktig å ikke gå glipp av en dose av dette legemidlet.

Dersom du går glipp av en dose, må du finne ut hvor lenge det er siden du skulle ha tatt Maviret:

- Dersom du oppdager det **innen 18 timer** etter at du skulle tatt Maviret, ta dosen så fort som mulig. Deretter tar du neste dose som planlagt.
- Dersom du oppdager det **etter 18 timer eller lenger** etter at du skulle tatt Maviret, vent og ta den neste dosen som planlagt. Ikke ta dobbel dose for å erstatte en glemt tablett.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Informer lege eller apotek dersom du opplever noen av følgende bivirkninger:

Svært vanlige: kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer

- føle deg veldig sliten (utmattelse/fatigue)
- hodepine

Vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer

- kvalme
- diaré
- føle deg svak eller mangle energi (asteni)
- økning i en laboratorietest av leverfunksjon (bilirubin)

Mindre vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer

- hevelser i ansikt, lepper, tunge, hals, mage, armer eller ben

Ikke kjent: kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data

- kløe

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Maviret

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisterpakningen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Maviret

- Virkestoffer er glekaprevir og pibrentasvir. Hver tablett inneholder 100 mg glekaprevir og 40 mg pibrentasvir.
- Andre innholdsstoffer er:
 - Tablettkjerne: kopovidon (type K 28), vitamin E polyetylen glykolsuksinat, kolloidal vannfri silika, propylenglykolmonokaprylat (type II), krysskarmellosenatrium, natriumstearylfumarat.
 - Tablettens filmdrasjering: hypromellose (E 464), laktosemonohydrat, titandioksid, makrogol 3350, rødt jernoksid (E 172).

Maviret inneholder laktose og natrium. Se avsnitt 2.

Hvordan Maviret ser ut og innholdet i pakningen

Maviret-tablettene er rosa, avlange, buet på begge sider (bikonvekse), filmdrasjerte tabletter (tabletter) med størrelsen 18,8 mm x 10,0 mm og merket på den ene siden med «NXT».

Maviret-tablettene er pakket i folieblistere. Hver blister inneholder 3 tabletter. Maviret er tilgjengelig i en pakning med totalt 84 tabletter i 4 esker som hver inneholder 21 filmdrasjerte tabletter.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

Tilvirker

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Tyskland

eller

AbbVie Logistics B.V
Zuiderzeelaan 53
8017 JV Zwolle
Nederland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АБВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Malta

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

Nederland

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κόπος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

For å lytte til eller be om en kopi av dette pakningsvedlegget i <blindeskrift>, <større skrift> eller <lydfil> kan du kontakte den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Maviret 50 mg/20 mg drasjert granulat i dosepose glekaprevir/pibrentasvir

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før barnet ditt begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for barnet ditt.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør barnets lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til barnet ditt. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner ditt barns sine.
- Kontakt barnets lege eller apotek dersom barnet ditt opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Maviret er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før barnet ditt bruker Maviret
3. Hvordan du bruker Maviret
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Maviret
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon
7. Bruksanvisning

1. Hva Maviret er og hva det brukes mot

Maviret er et antiviralt legemiddel som brukes til å behandle barn fra 3 år og eldre med langvarig (kronisk) hepatitt C. Dette er en infeksjonssykdom som rammer leveren og forårsakes av hepatitt C-virus. Maviret inneholder virkestoffene glekaprevir og pibrentasvir.

Maviret virker ved å stanse hepatitt C-virus fra å formere seg og infisere nye celler. Dette gjør at infeksjonen kan fjernes fra kroppen.

2. Hva du må vite før barnet ditt bruker Maviret

Gi ikke Maviret dersom:

- barnet ditt er allergisk overfor glekaprevir, pibrentasvir eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- barnet ditt har alvorlig leversykdom som skyldes noe annet enn hepatitt C.
- barnet ditt bruker følgende legemidler:
 - atazanavir (mot hiv-infeksjon)
 - atorvastatin eller simvastatin (for å senke kolesterol i blodet)
 - karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, primidon (brukes vanligvis mot epilepsi)
 - dabigatraneteksilat (for å forhindre blodpropp)
 - legemidler som inneholder etinyløstradiol (slik som prevensjonsmidler, inkludert p-ringer, p-plaster og p-piller)
 - rifampicin (mot infeksjoner)
 - johannesurt (*Hypericum perforatum*) (plantebasert legemiddel som brukes mot mild depresjon).

Ikke gi Maviret til barnet ditt dersom noe av det ovennevnte gjelder. Dersom du er usikker, snakk med barnets lege eller apotek før du gir Maviret.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med barnets lege dersom det følgende gjelder, siden legen kan ønske å følge opp barnet ditt nøyere:

- leversykdom som skyldes noe annet enn hepatitt C
- har eller har hatt en infeksjon med hepatitt B-virus
- har diabetes. Barnet ditt kan ha behov for nøye overvåkning av sitt blodsukker og/eller justering av diabetesbehandlingen etter oppstart med Maviret. Noen pasienter med diabetes har opplevd lave nivåer av blodsukker (hypoglykemi) etter oppstart av behandling med legemidler som Maviret.

Blodprøver

Barnets lege vil ta blodprøver før, under og etter behandling med Maviret. Dette er for at legen skal kunne avgjøre:

- Om barnet ditt skal bruke Maviret og hvor lenge
- Om behandlingen har virket, og om barnet ditt ikke lenger har hepatitt C-viruset.

Barn under 3 år

Dette legemidlet skal ikke gis til barn under 3 år eller som veier under 12 kg. Bruk av Maviret hos barn under 3 år eller som veier under 12 kg er ennå ikke undersøkt.

Andre legemidler og Maviret

Snakk med barnets lege eller apotek dersom barnet ditt bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Snakk med barnets lege eller apotek før du gir Maviret dersom barnet ditt bruker noen av legemidlene i tabellen nedenfor. Det kan hende at legen må endre dosen av disse legemidlene.

Legemidler du må fortelle legen om før du gir Maviret	
Legemiddel	Hensikten med legemidlet
ciklosporin, takrolimus	for å hemme immunsystemet
darunavir, efavirenz, lopinavir, ritonavir	mot hiv-infeksjon
digoksin	mot hjerteproblemer
fluvastatin, lovastatin, pitavastatin, pravastatin, rosuvastatin	for å senke kolesterol i blodet
warfarin og andre lignende legemidler*	for å forhindre blodpropp

*Legen kan ha behov for å ta blodprøver oftere for å sjekke hvor godt blodet til barnet ditt koagulerer.

Dersom noe av det ovenfor gjelder barnet ditt (eller dersom du er usikker), snakk med barnets lege eller apotek før du gir Maviret.

Maviret inneholder laktose

Snakk med lege før du gir dette legemidlet dersom legen har fortalt deg at barnet ditt har intoleranse mot noen sukkerarter.

Maviret inneholder propylenglykol

Dette legemidlet inneholder 4 mg propylenglykol i hver dosepose.

Maviret inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dosepose, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Maviret

Gi alltid dette legemidlet nøyaktig slik barnets lege eller apoteket har fortalt deg. Kontakt barnets lege eller apotek hvis du er usikker. Maviret drasjert granulater er beregnet til bruk hos barn fra 3 år til under

12 år og som veier fra 12 kg til under 45 kg. Maviret tabletter er beregnet til bruk hos voksne, barn fra 12 år og eldre, eller barn som veier 45 kg eller mer.

Barnets lege vil fortelle deg hvor lenge barnet ditt trenger å bruke Maviret.

Hvor mye barnet ditt skal ta

Den anbefalte dosen for barn fra 3 år til under 12 år er basert på barnets kroppsvekt som vist i tabellen under.

Barnets vekt (kg)	Antall doseposer én gang daglig
Fra 12 til under 20 kg	3 doseposer
Fra 20 til under 30 kg	4 doseposer
Fra 30 til under 45 kg	5 doseposer

Snakk med barnets lege om å gi Maviret tabletter til barn som veier 45 kg eller mer.

Hvordan barnet ditt skal ta Maviret

- Gi Maviret én gang daglig like før eller etter en matbit eller måltid.
- Bland alt granulatet i doseposen med en liten mengde anbefalt mat og svelg. Granulatet skal ikke knuses eller tygges (se Bruksanvisning for liste over anbefalt mat).
- Ikke gi Maviret granulat gjennom en ernæringssonde.

Dersom barnet ditt er syk (kaster opp) etter å ha tatt Maviret, kan det påvirke mengden Maviret i blodet til barnet. Dette kan gjøre at Maviret ikke virker så bra.

- Dersom barnet ditt kaster opp **mindre enn 3 timer** etter å ha tatt Maviret, skal du gi en ny dose.
- Dersom barnet ditt kaster opp **mer enn 3 timer** etter å ha tatt Maviret, skal du ikke gi en ny dose før den neste planlagte dosen.

Dersom barnet tar for mye av Maviret

Dersom barnet ved et uhell tar mer enn anbefalt dose, må du kontakte barnets lege eller oppsøke nærmeste sykehus umiddelbart. Ta med deg esken med legemidlet slik at du kan vise legen hva barnet har tatt.

Dersom du har glemt å gi Maviret

Det er viktig å ikke gå glipp av en dose av dette legemidlet.

Dersom barnet ditt går glipp av en dose, må du finne ut hvor lenge det er siden barnet ditt skulle ha tatt Maviret:

- Dersom du oppdager det **innen 18 timer** etter at barnet ditt skulle tatt Maviret, gi dosen så fort som mulig. Deretter gir du neste dose som planlagt.
- Dersom du oppdager det **etter 18 timer eller lenger** etter at barnet ditt skulle tatt Maviret, vent og gi den neste dosen som planlagt. Ikke gi dobbel dose for å erstatte en glemt dose.

Spør barnets lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Informér barnets lege eller apotek dersom du opplever noen av følgende bivirkninger:

Svært vanlige: kan forekomme hos mer enn 1 av 10 personer

- føle seg veldig sliten (utmattelse/fatigue)
- hodepine

Vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer

- kvalme
- diaré
- føle seg svak eller mangle energi (asteni)
- økning i en laboratorietest av leverfunksjon (bilirubin)

Mindre vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 100 personer

- hevelser i ansikt, lepper, tunge, hals, mage, armer eller ben

Ikke kjent: frekvens kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data

- kløe

Melding av bivirkninger

Kontakt barnets lege eller apotek dersom barnet ditt opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Maviret

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og doseposen etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Maviret

- Virkestoffer er glekaprevir og pibrentasvir. Hver dosepose inneholder 50 mg glekaprevir og 20 mg pibrentasvir.
- Andre innholdsstoffer er: Kopovidon, tokofersolan, propylenglykolmonokaprylat, kolloidalt silisiumdioksid, krysskarmellosenatrium (kun i glekaprevirgranulat), natriumstearylfumarat, hypromellose (E 464), laktosemonohydrat, titandioksid, makrogol, rødt jernoksid (E 172), gult jernoksid (E 172)

Maviret inneholder laktose, propylenglykol og natrium. Se avsnitt 2.

Hvordan Maviret ser ut og innholdet i pakningen

Maviret drasjert granulat leveres i doseposer av polyester/aluminium/polyeten-film i esker. Hver eske inneholder 28 doseposer. Hver dosepose inneholder rosa og gult granulat.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Tyskland

Tilvirker

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АБВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Malta

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

Nederland

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

For å lytte til eller be om en kopi av dette pakningsvedlegget i <blindeskrift>, <større skrift> eller <lydfil> kan du kontakte den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

7. Bruksanvisning

Les hele avsnitt 7 før du bruker Maviret granulat i doseposer.

Trinn 1. Hent det antallet doseposer som barnets lege har foreskrevet

Barnets vekt (kg)	Antall doseposer én gang daglig	Mengde mat (omtrentlig)
Fra 12 til under 20 kg	3 doseposer	Omtrent 1–2 teskjeer (5–10 ml) med anbefalt mat listet opp i trinn 2
Fra 20 til under 30 kg	4 doseposer	
Fra 30 til under 45 kg	5 doseposer	

Snakk med barnets lege om å gi Maviret tablett til barn som veier 45 kg eller mer. Ikke gi mer enn 5 doseposer.

Trinn 2. Velg mat som er egnet for å blande med Maviret granulat

Egnet mat skal feste seg til skjeen. Den må være myk, ha lavt vanninnhold og kunne svelges uten å tygges.



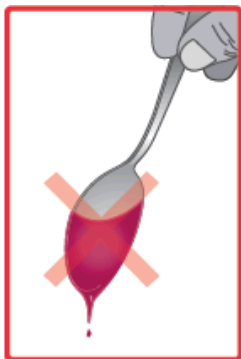
Eksempel på anbefalt mat:

- ✓ Gresk yoghurt
- ✓ Kremost / myk ost
- ✓ Peanøttsmør
- ✓ Sjokolade- og hasselnøttpålegg
- ✓ Tykt syltetøy
- ✓ Annen mat som fester seg til skjeen

Merk: I tillegg til maten som brukes til å blande med granulatet, skal Maviret også tas samtidig med eller like etter et måltid eller en matbit. Maten som

brukes til å blande med granulatet, erstatter ikke måltidet eller matbiten som skal tas sammen med Maviret.

Ikke bruk mat som drypper av skjeen, ettersom legemidlet kan løses opp raskt, smake bittert og bli mindre effektivt. **Ikke** bruk mat som barnet er allergisk mot.



Eksempler på mat som **ikke** skal brukes:

- ✗ Væske eller tyntflytende mat
- ✗ Eplesaus
- ✗ Mat eller væske som er oppvarmet eller frosset
- ✗ Brød eller annen mat som må tygges
- ✗ Annen yoghurt enn gresk yoghurt
- ✗ Babymat
- ✗ Mat som drypper av skjeen

Snakk med barnets lege eller apotek for mer informasjon om egnede matvarer.

Trinn 3. Samle materiell



Legg følgende på en ren overflate:

- Eske med doseposer i
- Myk mat
- Bolle til å blande i
- Teskje
- Saks



Trinn 4. Mål opp maten

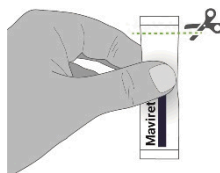
- Legg en liten mengde (1–2 teskjeer eller 5–10 ml) med myk mat i en bolle.
- Granulatet inni doseposene er svært små, så det er lettere å samle det hvis man legger mat i bollen først.

Trinn 5. Gjør klar doseposen



- Se etter den stiplede linjen på doseposen for å finne toppen.
- Hold doseposen opp og dunk øverst på posen. Fortsett å dunke til alt granulatet har falt til bunnen.
- Kjenn godt på den øvre delen av doseposen for å sikre at alt granulatet er i bunnen.

Trinn 6. Klipp av toppen av doseposen



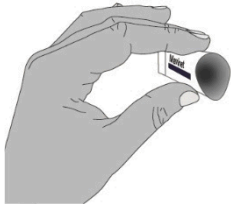
- Klem på midten av doseposen, over granulatet inni den.
- Bruk saksen til å klippe toppen av doseposen helt av.

Vær forsiktig: Granulatet er svært små og kan lett falle ut.



Trinn 7. Hell ut av doseposen

- Pass på at doseposen er helt åpen.
- Hell forsiktig alt granulatet (rosa og gult) ut av doseposen og ned i bollen med mat.
- Dunk på doseposen for å få ut alt granulatet.
- Gjenta for hver dosepose som inngår i barnets daglige dose.



Trinn 8. Sjekk doseposen

Se inn i doseposen for å forsikre deg om at det ikke er noe granulat igjen inne i den.

Ikke la det være igjen granulat da legemidlet ikke vil virke like godt hvis ikke hele dosen tas.



Trinn 9. Blande

- Bruk teskjeen til å røre granulatet forsiktig inn i maten.
- **Ikke** knus granulatet. Hvis granulatet knuses, vil det smake bittert.
- **Ikke** oppbevar blandingen, men gi den til barnet straks.

Hvis den ikke gis innen 5 minutter, kan det hende blandingen smaker bittert. Hvis den ikke gis innen 15 minutter, kan det hende medisinen er mindre effektiv. Kast den og begynn på nytt.



Trinn 10. Gi medisinen

- Samle opp en liten mengde av blandingen i teskjeen.
- Pass på at barnet svelger blandingen uten å tygge den.
- Gjenta til barnet har tatt all blandingen.
- Hvis det er granulat igjen, tilsetter du mer mat og blander. Ta resten av dosen.
- Pass på at barnet tar hele dosen av legemidlet.

⚠ Hvis barnet går glipp av en dose, se avsnitt 3 «Hvordan du bruker Maviret» for mer informasjon.



Trinn 11. Bekreft dosen for neste dag

Sjekk at du har nok doseposer til barnets neste dose med Maviret.

Kontakt barnets lege eller apotek hvis du trenger flere doseposer eller må fornye resepten.