

**Produktresumé (SPC):** Denna text är avsedd för vårdpersonal.

*Subventioneras för patienter som utvecklat fibrosstadium F3 eller F4 i de fall behandling med Epclusa, Harvoni, Sovaldi, Vosevi eller Zepatier inte är lämplig. Subventioneras även för patienter som, oavsett fibrosstadium, genomgått organtrans-plantation eller uppvisar svåra extrahepatiska manifestationer av hepatit C-infektion. Fibrosstadium bedöms enligt skattningsskala Batts och Ludwig eller Metavir och fastställs med leverbiopsi eller en kombination av biomarkörer i blod, klinisk bild och leverelasticitetsmätning. Subventioneras vid förskrivning av läkare vid infektions- eller gastroenterologisk klinik med erfarenhet av att behandla patienter med kronisk hepatit C-infektion.*

## 1 LÄKEMEDLETS NAMN

Maviret 100 mg/40 mg filmdragerade tabletter

## 2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En filmdragerad tablett innehåller 100 mg glekaprevir och 40 mg pibrentasvir.

*Hjälpämne med känd effekt*

En filmdragerad tablett innehåller 7,48 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3 LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Rosa, avlång, bikonvex, filmdragerad tablett med dimensionerna 18,8 mm x 10,0 mm, präglad med "NXT" på ena sidan.

## 4 KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Maviret är avsett för behandling av vuxna och barn i åldern 3 år och äldre med kronisk infektion med hepatit C-virus (HCV) (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.1).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med Maviret ska inledas och ske under överinseende av en läkare med erfarenhet av behandling av patienter med HCV-infektion.

#### Dosering

Vuxna, ungdomar i åldern 12 år och äldre eller barn som väger minst 45 kg

Den rekommenderade dosen av Maviret är 300 mg/120 mg (tre stycken 100 mg/40 mg tabletter) som ska tas samtidigt, oralt, en gång dagligen med mat (se avsnitt 5.2).

Den rekommenderade behandlingstiden för Maviret hos patienter infekterade med HCV genotyp 1, 2, 3, 4, 5 eller 6 och med kompenserad leversjukdom (med eller utan cirros) anges i tabell 1 och tabell 2.

**Tabell 1: Rekommenderad behandlingstid för Maviret hos patienter utan tidigare HCV-behandling**

Genotyp	Rekommenderad behandlingstid	
	Utan cirros	Cirros
GT 1, 2, 3, 4, 5, 6	8 veckor	8 veckor

**Tabell 2: Rekommenderad behandlingstid för Maviret hos patienter med terapivikt på peg-IFN + ribavirin +/- sofosbuvir, eller sofosbuvir + ribavirin**

Genotyp	Rekommenderad behandlingstid	
	Utan cirros	Cirros
GT 1, 2, 4-6	8 veckor	12 veckor
GT 3	16 veckor	16 veckor

För patienter med terapivikt på NS3/4A- och/eller NS5A-hämmare, se avsnitt 4.4.

#### *Glömd dos*

Om en dos av Maviret glömts, kan den ordinerade dosen tas inom 18 timmar efter tidpunkten som den skulle ha tagits. Om det gått mer än 18 timmar sedan Maviret normalt skulle ha tagits, ska den glömda dos inte tas och patienten ska istället ta nästa dos enligt ordinarie doseringsschema. Patienterna ska informeras om att inte ta dubbel dos.

Vid kräkning inom 3 timmar efter dosering ska en ytterligare dos av Maviret tas. Vid kräkning efter mer än 3 timmar efter dosering behövs ingen ytterligare dos av Maviret.

#### *Äldre*

Ingen dosjustering av Maviret krävs för äldre patienter (se avsnitt 5.1 och 5.2).

#### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering av Maviret krävs för patienter med någon grad av nedsatt njurfunktion, inklusive patienter som står på dialys (se avsnitt 5.1 och 5.2).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering av Maviret krävs för patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A). Maviret rekommenderas inte till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B) och är kontraindicerat för patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C) (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

#### *Lever- eller njurtransplanterade patienter*

12 veckors behandling har utvärderats och rekommenderas till lever- eller njurtransplanterade patienter med eller utan cirros (se avsnitt 5.1). En 16 veckors behandling bör övervägas hos patienter med genotyp 3-infektion och med behandlingserfarenhet av peg-IFN + ribavirin +/- sofosbuvir, eller sofosbuvir + ribavirin.

#### *Patienter med samtidig HIV-1-infektion*

Följ doseringsanvisningarna i tabell 1 och 2. För doseringsrekommendationer tillsammans med virushämmande medel mot HIV, se avsnitt 4.5.

#### *Pediatrik population*

Säkerhet och effekt för Maviret hos barn under 3 år eller som väger mindre än 12 kg har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Maviret dragerat granulat är avsett för barn i åldrarna från 3 år till yngre än 12 år, som väger 12 kg till mindre än 45 kg. Se produktresumén för Maviret dragerat granulat i dospåse för doseringsanvisningar baserade på kroppsvikt. Eftersom formuleringarna har olika farmakokinetiska profiler är inte tablettorna och det dragerade granulatet utbytbara. En fullständig behandling med samma formulering krävs därför (se avsnitt 5.2).

### **Administreringsätt**

För oral användning.

Patienterna ska informeras om att tablettorna ska sväljas hela med mat, samt att tablettorna inte ska tuggas, krossas eller delas, eftersom det kan påverka biotillgängligheten av substanserna (se avsnitt 5.2).

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C) (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.2).

Samtidig användning av läkemedel som innehåller atazanavir, atorvastatin, simvastatin, dabigatranetexilat, etinylestradiol, starka P-gp- och CYP3A-inducerare (t ex rifampicin, karbamazepin, johannesört (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, fenytoin och primidon) (se avsnitt 4.5).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### **Reaktivering av hepatit B-virus**

Fall av reaktivering av hepatit B-virus (HBV), vissa med dödlig utgång, har rapporterats under och efter behandling med direktverkande antivirala läkemedel. Alla patienter ska screenas för HBV innan behandling inleds. Patienter som har både HBV- och HCV-infektion löper risk för HBV-reaktivering och ska därför övervakas och behandlas i enlighet med befintlig klinisk praxis.

#### **Nedsatt leverfunktion**

Maviret rekommenderas inte till patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B) och är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C) (se avsnitt 4.2, 4.3 och 5.2).

#### **Patienter med terapivikt på tidigare behandling med NS5A- och/eller NS3/4A-hämmare**

Patienter infekterade med genotyp 1 (samt ett mycket begränsat antal patienter infekterade med genotyp 4) och med tidigare terapivikt på behandling som kan ge resistens mot glekaprevir/pibrentasvir, studerades i studierna MAGELLAN-1 och B16-439 (avsnitt 5.1). Risken för terapivikt var som förväntat högst för de som tidigare behandlats med båda klasserna. En resistensalgoritm som predicerar risk för svikt, utifrån resistens vid baslinjen, har inte fastställts. Ackumulerande resistens mot båda klasserna sågs generellt hos patienter som sviktat på en upprepad behandling med glekaprevir/pibrentasvir i MAGELLAN-1. Inga data på upprepad behandling finns tillgängliga för patienter infekterade med genotyperna 2, 3, 5 eller 6. Maviret rekommenderas inte som behandling till patienter som tidigare behandlats med NS3/4A- och/eller NS5A-hämmare.

### Läkemedelsinteraktioner

Samtidig administrering rekommenderas inte med ett flertal läkemedel, vilket beskrivs i avsnitt 4.5.

### Användning till diabetespatienter

Diabetiker kan uppleva förbättrad blodsockerkontroll, som kan leda till symtomatisk hypoglykemi, efter att behandling av hepatit C-virus med direktverkande antivirala medel har inletts. Blodsockernivåerna hos diabetespatienter som påbörjar behandling med direktverkande antivirala medel ska övervakas noga, särskilt under de 3 första månaderna. Patienternas diabetesläkemedel ska justeras vid behov. Läkaren som ansvarar för patientens diabetesbehandling ska informeras när behandling med direktverkande antivirala medel påbörjas.

### Laktos

Maviret innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktos-malabsorption.

### Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

### Mavirets potential att påverka andra läkemedel

Glekaprevir och pibrentasvir är hämmare av P-glykoprotein (P-gp), bröstcancerresistensprotein (BCRP), organisk anjontransportpolypeptid (OATP) 1B1/3. Samtidig administrering med Maviret kan öka plasmakoncentrationerna av läkemedel som är substrat för P-gp (t ex dabigatranetexilat, digoxin), BCRP (t ex rosuvastatin) eller OATP1B1/3 (t ex atorvastatin, lovastatin, pravastatin, rosuvastatin, simvastatin). Se tabell 3 för särskilda rekommendationer gällande interaktioner för känsliga P-gp-, BCRP- och OATP1B1/3-substrat. För andra P-gp-, BCRP- eller OATP1B1/3-substrat kan dosjusteringar krävas.

Glekaprevir och pibrentasvir är svaga hämmare av cytokrom P450 (CYP) 3A och uridylglukuronosyltransferas (UGT) 1A1 *in vivo*. Kliniskt betydande ökningarna i exponeringen för känsliga CYP3A- (midazolam, felodipin) eller UGT1A1-substrat (raltegravir) sågs inte när de administrerades tillsammans med Maviret.

Både glekaprevir och pibrentasvir hämmar transportproteinet för gallsalter (BSEP) *in vitro*.

Signifikant hämning av CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A6, UGT1A9, UGT1A4, UGT2B7, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 eller MATE2K förväntas inte.

### Patienter som behandlas med vitamin K-antagonister

Eftersom leverfunktionen kan förändras under behandling med Maviret rekommenderas en tät övervakning av internationell normaliserad kvot (INR).

### Andra läkemedels potential att påverka Maviret

#### Användning tillsammans med starka P-gp-/CYP3A-inducerare

Läkemedel som är starka P-gp- och CYP3A-inducerare (t ex rifampicin, karbamazepin, johannesört (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, fenytoin och primidon) kan ge en betydande minskning i plasmakoncentrationerna av glekaprevir eller pibrentasvir och då medföra en försämrad terapeutisk effekt av Maviret eller sänkt virologiskt svar. Samtidig administrering av sådana läkemedel tillsammans med Maviret är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

Samtidig administrering av Maviret tillsammans med läkemedel som är måttliga P-gp-/CYP3A-inducerare (t ex oxkarbazepin, eslikarbazepin, lumakaftor, krizotinib) kan minska plasmakoncentrationerna av glekaprevir och pibrentasvir. Samtidig administrering av måttliga inducerare rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

Glekaprevir och pibrentasvir är substrat till effluxtransportörerna P-gp och/eller BCRP. Glekaprevir är även ett substrat till upptagstransportörer i levern, OATP1B1/3. Samtidig administrering av Maviret och läkemedel som hämmar P-gp och BCRP (t ex ciklosporin, kobicistat, dronedaron, itrakonazol, ketokonazol, ritonavir) kan medföra en långsammare eliminering av glekaprevir och pibrentasvir och därmed öka plasmaexponeringen för de antivirala läkemedlen. Läkemedel som hämmar OATP1B1/3 (t ex elvitegravir, ciklosporin, darunavir, lopinavir) ökar de systemiska koncentrationerna av glekaprevir.

### Fastställda och andra potentiella läkemedelsinteraktioner

I tabell 3 visas minsta kvadratmedelvärdeskvoten (90 % konfidensintervall) för effekten på koncentrationen av Maviret och vissa läkemedel som vanligen ges samtidigt. Pilarnas riktning visar riktningen på förändringen av exponeringen ( $C_{max}$ , AUC och  $C_{min}$ ) av glekaprevir, pibrentasvir och det läkemedel som administrerades samtidigt ( $\uparrow$  = ökning (mer än 25 %),  $\downarrow$  = minskning (mer än 20 %),  $\leftrightarrow$  = oförändrad (lika med eller mindre än 20 % minskning eller 25 % ökning)). Detta är inte en fullständig lista. Alla interaktionsstudier utfördes på vuxna.

Tabell 3: Interaktioner mellan Maviret och andra läkemedel

Läkemedel per terapiområde/ möjlig verkningsmekanism	Effekt på halten läkemedel	$C_{max}$	AUC	$C_{min}$	Klinisk kommentar
<b>ANGIOTENSIN II-RECEPTORANTAGONISTER</b>					
Losartan 50 mg engångsdos	$\uparrow$ losartan	2,51 (2,00; 3,15)	1,56 (1,28; 1,89)	--	Ingen dosjustering krävs.

	↑ losartan karbo xylsyra	2,18 (1,88; 2,53)	↔	--	
Valsartan 80 mg engångsdos  (Hämning av OATP1B1/3)	↑ valsartan	1,36 (1,17; 1,58)	1,31 (1,16; 1,49)	--	Ingen dosjustering krävs.
<b>ANTIARYTMIKA</b>					
Digoxin 0,5 mg engångsdos  (Hämning av P-gp)	↑ digoxin	1,72 (1,45; 2,04)	1,48 (1,40; 1,57)	--	Försiktighet och övervakning av terapeutiska koncentrationer av digoxin rekom menderas.
<b>ANTIKOAGULANTIA</b>					
Dabigatranetexil at 150 mg engångsdos  (Hämning av P-gp)	↑ dabigatran	2,05 (1,72; 2,44)	2,38 (2,11; 2,70)	--	Samtidig adminis trering är kontra indicerad (se avsnitt 4.3).
<b>ANTIPILEPTIKA</b>					
Karbamazepin 200 mg två gånger dagligen  (Induktion av P-gp/CYP3A)	↓ glekaprevir	0,33 (0,27; 0,41)	0,34 (0,28; 0,40)	--	Samtidig adminis trering kan minska effekten av Maviret och är kontraindicerad ( se avsnitt 4.3).
	↓ pibrentasvir	0,50 (0,42; 0,59)	0,49 (0,43; 0,55)	--	
Fenytoin, fenobarbital, primidon	Ej studerat.  Förväntat: ↓ glekaprevir och ↓ pibrentasvir				
<b>ANTIMYKOBACTERIELLA MEDEL</b>					
Rifampicin 600 mg engångsdos  (Hämning av OATP1B1/3)	↑ glekaprevir	6,52 (5,06; 8,41)	8,55 (7,01; 10,4)	--	Samtidig adminis trering är kontra indicerad (se avsnitt 4.3)
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Rifampicin 600 mg en gång dagligen <sup>a</sup>  (Induktion 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)	--	

<b>LÄKEMEDEL SOM INNEHÅLLER ETINYLESTRADIOL</b>					
Etinylestradiol (EE)/Norgestim 35 µg/250 µg en gång dagligen	↑ EE	1,31 (1,24; 1,38)	1,28 (1,23; 1,32)	1,38 (1,25; 1,52)	Samtidig administrering av Maviret och läkemedel som innehåller etinylestradiol är kontraindicerad på grund av risken för ALAT-stegring (se avsnitt 4.3). Ingen dosjustering krävs tillsammans med levonorgestrel, noretisteron eller norgestim i form av kontraseptivt ges tagen.
	↑ norelgestromin ↔		1,44 (1,34; 1,54)	1,45 (1,33; 1,58)	
	↑ norgestrel	1,54 (1,34; 1,76)	1,63 (1,50; 1,76)	1,75 (1,62; 1,89)	
EE/levonorgestrel 20 µg/100 µg en gång dagligen	↑ EE	1,30 (1,18; 1,44)	1,40 (1,33; 1,48)	1,56 (1,41; 1,72)	
	↑ norgestrel	1,37 (1,23; 1,52)	1,68 (1,57; 1,80)	1,77 (1,58; 1,98)	
<b>VÄXTBASERADE LÄKEMEDEL</b>					
Johannesört ( <i>Hyp ericum perforatum</i> )  (Induktion av P-gp/CYP3A)	Ej studerat.  Förväntat: ↓ glekaprevir och ↓ pibrentasvir				Samtidig administrering kan leda till minskad terapeutisk effekt av Maviret och är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).
<b>VIRUSHÄMMANDE MEDEL MOT HIV</b>					
Atazanavir + ritonavir 300/100 mg en gång dagligen <sup>b</sup>	↑ glekaprevir	≥4,06 (3,15; 5,23)	≥6,53 (5,24; 8,14)	≥14,3 (9,85; 20,7)	Samtidig administrering med atazanavir är kontraindicerad på grund av risken för ALAT-stegring (se avsnitt 4.3).
	↑ pibrentasvir	≥1,29 (1,15; 1,45)	≥1,64 (1,48; 1,82)	≥2,29 (1,95; 2,68)	
Darunavir + ritonavir 800/100 mg en gång dagligen	↑ glekaprevir	3,09 (2,26; 4,20)	4,97 (3,62; 6,84)	8,24 (4,40; 15,4)	Samtidig administrering med darunavir rekommenderas inte.
	↔ pibrentasvir	↔	↔	1,66 (1,25; 2,21)	
Efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxilfumarat	↑ tenofovir	↔	1,29 (1,23; 1,35)	1,38 (1,31; 1,46)	Samtidig administrering med efavirenz kan leda till minskad
	Effekten av efavirenz/emtricitabin/tenofovir disoproxilfumarat på glekaprevir och pibrentasvir kvantifierades inte specifikt i denna studie.				

600/200/300 mg en gång dagligen	men exponeringen för glekaprevir och pibrentasvir var signifikant lägre än i tidigare studier.				terapeutisk effekt av Maviret och rekommenderas inte. Inga interaktioner av klinisk betydelse förväntas tillsammans med tenofoviridisoproxilfumarat.
Elvitegravir/ kobicistat/ emtricitabin/ tenofoviralfenamid  (P-gp-, BCRP- och OATP-hämning av kobicistat, OATP-hämning av elvitegravir)	↔ tenofovir	↔	↔	↔	Ingen dosjustering krävs.
	↑ 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 två gånger dagligen	↑ glekaprevir	2,55 (1,84; 3,52)	4,38 (3,02; 6,36)	18,6 (10,4; 33,5)	Samtidig administrering rekommenderas inte.
	↑ pibrentasvir	1,40 (1,17; 1,67)	2,46 (2,07; 2,92)	5,24 (4,18; 6,58)	
Raltegravir 400 mg två gånger dagligen  (Hämning av UGT1A1)	↑ raltegravir	1,34 (0,89; 1,98)	1,47 (1,15; 1,87)	2,64 (1,42; 4,91)	Ingen dosjustering krävs.
<b>VIRUSHÄMMANDE MEDEL MOT HCV</b>					
Sofosbuvir 400 mg engångsdos  (P-gp-/BCRP-hämning)	↑ sofosbuvir	1,66 (1,23; 2,22)	2,25 (1,86; 2,72)	--	Ingen dosjustering krävs.
	↑ GS-331007	↔	↔	1,85 (1,67; 2,04)	
	↔ glekaprevir	↔	↔	↔	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	↔	
<b>HMG-CoA-REDUKTASHÄMMARE</b>					
Atorvastatin 10 mg en gång dagligen  (Hämning av OATP1B1/3, P-gp, BCRP, CYP3A)	↑ atorvastatin	22,0 (16,4; 29,5)	8,28 (6,06; 11,3)	--	Samtidig administrering med atorvastatin och simvastatin är kontraindicerad (se avsnitt 4.3).



Simvastatin 5 mg en gång dagligen  (Hämning av OATP1B1/3, P-gp, BCRP)	↑ simvastatin	1,99 (1,60; 2,48)	2,32 (1,93; 2,79)	--	
	↑ simvastatinsyra	10,7 (7,88; 14,6)	4,48 (3,11; 6,46)	--	
Lovastatin 10 mg en gång dagligen  (Hämning av OATP1B1/3, P-gp, BCRP)	↑ lovastatin	↔	1,70 (1,40; 2,06)	--	Samtidig adminis- trering rekomme- nderas inte. Om lovastatin används ska dos- en inte överstiga 20 mg/dag och patienterna ska övervakas.
	↑ lovastatinsyra	5,73 (4,65; 7,07)	4,10 (3,45; 4,87)	--	
Pravastatin 10 mg en gång dagligen  (Hämning av OATP1B1/3)	↑ pravastatin	2,23 (1,87; 2,65)	2,30 (1,91; 2,76)	--	Försiktighet rekommenderas. Dosen pravastatin ska inte överstiga 20 mg per dag och dosen
Rosuvastatin 5 mg en gång dagligen  (Hämning av OATP1B1/3, BCRP)	↑ rosuvastatin	5,62 (4,80; 6,59)	2,15 (1,88; 2,46)	--	rosuvastatin ska inte överstiga 5 mg per dag.
Fluvastatin, pitavastatin	Ej studerat. Förväntat: ↑ fluvastatin och ↑ pitavastatin				Interaktioner med fluvastatin och pitavastatin är sannolika och försiktighet rekommenderas vid en sådan kombination. En låg dos av statinen rekommenderas i början av DAA-behandlinge- n.
<b>IMMUNSUPPRESIVA MEDEL</b>					
Ciklosporin 100 mg engångsdos	↑ glekaprevir <sup>c</sup>	1,30 (0,95; 1,78)	1,37 (1,13; 1,66)	1,34 (1,12; 1,60)	Maviret rekommenderas inte till patienter som kräver en stabil dos av
	↑ pibrentasvir	↔	↔	1,26 (1,15; 1,37)	

Ciklosporin 400 mg engångsdos	↑ glekaprevir	4,51 (3,63; 6,05)	5,08 (4,11; 6,29)	--	ciklosporin > 100 mg per dag. Om kombinationen inte kan undvikas, kan användning övervägas under noggrann klinisk övervakning, om nyttan överväger risken.
	↑ pibrentasvir	↔	1,93 (1,78; 2,09)	--	
Takrolimus 1 mg engångsdos  (CYP3A4- och P-gp-hämning)	↑ takrolimus	1,50 (1,24; 1,82)	1,45 (1,24; 1,70)	--	En kombination av Maviret och takrolimus ska användas med försiktighet. Ökad exponering för takrolimus förväntas. På grund av detta rekommenderas terapeutisk läke medels-övervakning av takrolimus samt att dosjusteringar av takrolimus görs därefter.
	↔ glekaprevir	↔	↔	↔	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	↔	
<b>PROTONPUMPSHÄMMARE</b>					
Omeprazol 20 mg en gång dagligen  (Förhöjt gastriskt pH-värde)	↓ glekaprevir	0,78 (0,60; 1,00)	0,71 (0,58; 0,86)	--	Ingen dosjustering krävs.
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Omeprazol 40 mg, en gång dagligen (1 timme före frukost)	↓ glekaprevir	0,36 (0,21; 0,59)	0,49 (0,35; 0,68)	--	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Omeprazol 40 mg en gång dagligen (kvällstid utan mat)	↓ glekaprevir	0,54 (0,44; 0,65)	0,51 (0,45; 0,59)	--	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
<b>VITAMIN K-ANTAGONISTER</b>					
	Ej studerat.				

Vitamin K-antagonister		Noggrann övervakning av INR rekommenderas med alla vitamin K-antagonister. Detta på grund av förändringar i leverfunktionen vid behandling med Maviret.
------------------------	--	---

DAA = direktverkande antivirala läkemedel

- a. Effekten av rifampicin på glekaprevir och pibrentasvir 24 timmar efter den sista dosen av rifampicin.
- b. Effekten av atazanavir och ritonavir på den första dosen av glekaprevir och pibrentasvir redovisas.
- c. Transplanterade patienter med HCV-infektion som fick en mediandos på 100 mg ciklosporin per dag hade 2,4 gånger högre glekaprevirkoncentrationer jämfört med de som inte fick ciklosporin.

Ytterliga läkemedelsinteraktionsstudier har gjorts med följande läkemedel och de visade inga kliniskt betydande interaktioner med Maviret: abakavir, amlodipin, buprenorfin, koffein, dextrometorfan, dolutegravir, emtricitabin, felodipin, lamivudin, lamotrigin, metadon, midazolam, naloxon, noretisteron eller andra preventivmedel med enbart gestagen, rilpivirin, tenofoviralfenamid och tolbutamid.

## 4.6 Fertilitet, graviditet och amning

### Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data (mindre än 300 graviditeter) från användning av glekaprevir eller pibrentasvir i gravida kvinnor.

Studier i råttor/möss med glekaprevir eller pibrentasvir visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter. Glekaprevir gav i kanin upphov till maternell toxicitet och embryofetal förlust vilket medför att glekaprevirs potentiella effekter på embryofetal utveckling ej kan utvärderas vid kliniskt relevanta exponeringsnivåer i detta djurslag (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd rekommenderas inte användning av Maviret under graviditet.

### Amning

Det är okänt om glekaprevir eller pibrentasvir utsöndras i bröstmjölk. Tillgänglig farmakokinetisk djurdata har visat att glekaprevir och pibrentasvir utsöndras i mjölk (för mer information, se avsnitt 5.3). En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Maviret efter att man tagit hänsyn till fördelen med amningen för barnet och fördelen med behandlingen för kvinnan.

### Fertilitet

Inga data från människa gällande effekt av glekaprevir och/eller pibrentasvir på fertilitet finns tillgängliga. Djurstudier visar inte på skadliga effekter av glekaprevir eller pibrentasvir på fertilitet vid exponering högre än exponering i människa vid den rekommenderade dosen (se avsnitt 5.3).

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Maviret har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I poolade, kliniska fas 2- och 3-studier av vuxna försökspersoner som fick Maviret med genotyp 1, 2, 3, 4, 5 eller 6 HCV-infektion var de vanligaste rapporterade biverkningarna (incidens  $\geq 10\%$ ) huvudvärk och trötthet. Mindre än 0,1 % patienter som behandlats med Maviret upplevde allvarliga biverkningar (transitorisk ischemisk attack). Den andel av patienter som behandlats med Maviret som permanent avslutade behandlingen på grund av biverkningar var 0,1 %.

### Lista över biverkningar i tabellform

Följande biverkningar har identifierats i fas 2- och 3-registreringsstudier av HCV-infekterade vuxna med eller utan cirros som behandlades med Maviret i 8, 12 eller 16 veckor, eller efter försäljningsgodkännandet. Biverkningarna anges nedan efter organsystem och frekvens. Frekvenserna definieras enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\,000$ ), eller ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 4: Biverkningar identifierade med Maviret

Frekvens	Biverkningar
<i>Immunsystemet</i>	
Mindre vanliga	angioödem
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	
Mycket vanliga	huvudvärk
<i>Magtarmkanalen</i>	
Vanliga	diarré, illamående
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	
Ingen känd frekvens	pruritus
<i>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</i>	
Mycket vanliga	trötthet
Vanliga	asteni
<i>Undersökningar</i>	
Vanliga	förhöjt totalt bilirubin

### Beskrivning av utvalda biverkningar

#### *Biverkningar hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion, inklusive patienter på dialys*

Säkerheten för Maviret hos patienter med kronisk njursjukdom (inklusive patienter på dialys) och kronisk HCV-infektion genotyp 1, 2, 3, 4, 5 eller 6 med kompenserad leversjukdom (med eller utan cirros) utvärderades i vuxna i EXPEDITION-4 (n=104) och i EXPEDITION-5 (n=101). De vanligaste biverkningarna hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion var pruritus (17 %) och trötthet (12 %) i EXPEDITION-4 och pruritus (14,9 %) i EXPEDITION-5.

#### *Biverkningar hos lever- eller njurtransplanterade patienter*

Säkerheten för Maviret utvärderades hos 100 lever- eller njurtransplanterade vuxna patienter med kronisk HCV-infektion genotyp 1, 2, 3, 4 eller 6 utan cirros (MAGELLAN-2). Den övergripande säkerhetsprofilen för transplanterade patienter var jämförbar med den som observerats hos patienter i fas 2- och 3-studierna. De biverkningar som förekom hos fler eller lika med 5 % av patienterna som fick Maviret i 12 veckor var huvudvärk (17 %), trötthet (16 %), illamående (8 %) och klåda (7 %).

#### *Säkerhet hos patienter med samtidig HCV/HIV-1-infektion*

Den övergripande säkerhetsprofilen hos vuxna patienter med samtidig HCV/HIV-1-infektion (ENDURANCE-1 och EXPEDITION-2) var jämförbar med säkerhetsprofilen observerad hos vuxna patienter endast infekterade med HCV.

#### *Pediatrisk population*

Säkerheten för Maviret hos ungdomar med HCV GT1-6-infektion baseras på data från en öppen fas 2/3-studie med 47 individer i åldern 12 till <18 år som behandlades med Maviret i 8 till 16 veckor (DORA-del 1). De biverkningar som observerades var jämförbara med de som sågs i kliniska studier av Maviret hos vuxna.

#### *Förhöjning av serumbilirubin*

Förhöjningar i totalt bilirubin med minst 2x övre gräns för normalvärdet (ULN) sågs hos 1,3 % av patienterna som förknippades med glekaprevirmedierad hämning av bilirubintransportörer och metabolism. Förhöjningarna i bilirubin var asymtomatiska, övergående och uppkom vanligen tidigt i behandlingen. Förhöjningarna i bilirubin var främst okonjugerade och inte förknippade med ALAT-stegring. Konjugerad hyperbilirubinemi rapporterades hos 0,3 % av patienterna.

#### *Rapportering av misstänkta biverkningar*

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

## **4.9 Överdoser**

De högsta dokumenterade doserna som administrerats till friska frivilliga försökspersoner är 1200 mg en gång dagligen i 7 dagar för glekaprevir och 600 mg en gång dagligen i 10 dagar för pibrentasvir. Asymtomatiska serum stegringar i ALAT (> 5x ULN) observerades hos 1 av 70 friska försökspersoner efter upprepade doser av glekaprevir (700 mg eller 800 mg) en gång dagligen i  $\geq 7$  dagar. Vid överdosering ska patienten övervakas för eventuella tecken eller symtom på toxicitet (se avsnitt 4.8). Lämplig symptomatisk behandling ska sättas in omedelbart. Glekaprevir och pibrentasvir avlägsnas inte signifikant med hemodialys.

# **5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

## **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Virushämmande medel för systemisk användning, direktverkande, ATC-kod: J05AP57

## Verkningsmekanism

Maviret är en fast doskombination av två pangenotypiska, direktverkande virushämmande medel, glekaprevir (NS3/4A-proteashämmare) och pibrentasvir (NS5A-hämmare), inriktade mot flera olika steg i HCV virala livscykel.

### Glekaprevir

Glekaprevir är en pangenotypisk hämmare av HCV NS3/4-proteas, som är nödvändigt för proteolytisk klyvning av det nybildade HCV-polyproteinet (till mogna former av NS3-, NS4A-, NS4B-, NS5A- och NS5B-proteiner) och är väsentlig för viral replikation.

### Pibrentasvir

Pibrentasvir är en pangenotypisk hämmare av HCV NS5A, som är nödvändig för viral RNA-replikation och virussammansättning. Verkningsmekanismen för pibrentasvir har karakteriserats baserat på antiviral aktivitet i cellkultur och studier som kartlade läkemedelsresistens.

## Virushämmande aktivitet

EC<sub>50</sub>-värden för glekaprevir och pibrentasvir mot fullängds- eller chimäreplikon innehållande NS3 eller NS5A från laboriestammar anges i tabell 5.

Tabell 5. Aktivitet av glekaprevir och pibrentasvir mot HCV genotyp 1-6 replikon cellinjer

HCV subtyp	Glekaprevir EC <sub>50</sub> , nM	Pibrentasvir EC <sub>50</sub> , 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 = ej tillgänglig

Aktiviteten av glekaprevir *in vitro* studerades även med biokemisk analys med likartade låga IC<sub>50</sub>-värden över alla genotyper.

EC<sub>50</sub>-värden för glekaprevir och pibrentasvir mot chimäreplikon, innehållande NS3 eller NS5A från kliniska isolat, presenteras i tabell 6.

Tabell 6. Aktivitet av glekaprevir och pibrentasvir mot kortvariga replikon innehållande NS3 eller NS5A från kliniska isolat med HCV genotyp 1-6

	Glekaprevir	Pibrentasvir
--	-------------	--------------

HCV subtyp	Antal kliniska isolat	Median EC <sub>50</sub> , nM (intervall)	Antal kliniska isolat	Median EC <sub>50</sub> , nM (intervall)
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 = ej tillgänglig

## Resistens

### *I cellkultur*

Aminosyrasubstitutioner i NS3 eller NS5A som uppkommit i cellkultur eller som är viktiga för den aktuella klassen av hämmare, karaktäriserades fenotypiskt i replikon.

Substitutioner viktiga för klassen HCV proteashämmare vid positionerna 36, 43, 54, 55, 56, 155, 166 eller 170 i NS3 hade ingen påverkan på glekaprevirs aktivitet. Substitutioner vid aminosyraposition 168 i NS3 hade ingen påverkan i genotyp 2, medan vissa substitutioner vid positionen 168 minskade glekaprevirs känslighet med upp emot 55 gånger (genotyp 1, 3, 4) eller minskade känsligheten med > 100 gånger (genotyp 6). Vissa substitutioner vid position 156 minskade känsligheten för glekaprevir (genotyp 1 till 4) med > 100 gånger. Substitution vid aminosyraposition 80 minskade inte känsligheten för glekaprevir förutom för Q80R i genotyp 3a, vilket minskade känsligheten för glekaprevir med 21 gånger.

Enstaka substitutioner viktiga för klassen NS5A-hämmare vid positionerna 24, 28, 30, 31, 58, 92 eller 93 i NS5A i genotyperna 1 till 6 hade ingen påverkan på pibrentasvirs aktivitet. A30K eller Y93H hade ingen påverkan på pibrentasvirs aktivitet, framförallt i genotyp 3a. Vissa kombinationer av substitutioner i genotyperna 1a och 3a (inklusive A30K+Y93H i genotyp 3a) visade på minskad känslighet för pibrentasvir. I genotyp 3b-replikon minskade de naturligt förekommande polymorfismerna K30 och M31 i NS5A känsligheten för pibrentasvir 24-faldigt, jämfört med aktiviteten av pibrentasvir i genotyp 3a-replikon.

### *I kliniska studier*

### ***Studier med behandlingsnaiva och peginterferon (peg-IFN), ribavirin (RBV) och/eller sofosbuvir erfarna vuxna patienter med eller utan cirros***

Tjugotvå av ungefär 2300 patienter som behandlades med Maviret i 8, 12 eller 16 veckor i kliniska fas 2- och 3-registreringsstudier uppvisade virologisk svikt (2 med genotyp 1-, 2 med genotyp 2-, 18 med genotyp 3-infektion).

Av de 2 patienterna med genotyp 1-infektion som uppvisade virologisk svikt, hade en patient nyuppkomna substitutioner A156V i NS3 och Q30R/L31M/H58D i NS5A och en hade Q30R/H58D (medan Y93N fanns vid baslinjen och efter behandling) i NS5A.

För de 2 patienterna med genotyp 2-infektion, sågs inga nyuppkomna substitutioner i NS3 eller NS5A (M31 polymorfism i NS5A fanns såväl vid baslinjen som efter behandling hos båda patienterna).

För de 18 genotyp 3-infekterade patienterna som uppvisade virologisk svikt i samband med 8, 12 eller 16 veckors behandling med Maviret, observerades de nyuppkomna NS3-substitutionerna Y56H/N, Q80K/R, A156G eller Q168L/R i 11 patienter. Hos 5 patienter fanns A166S eller Q168R både före och efter behandling. Hos 16 patienter observerades nyuppkomna NS5A-substitutioner, såsom M28G, A30G/K, L31F, P58T eller Y93H. 13 patienter hade A30K (n=9) eller Y93H (n=5) både före och efter behandling.

### ***Studier hos vuxna patienter med eller utan kompenserad cirros som var behandlingserfarna av NS3/4A proteas- och/eller NS5A-hämmare***

Tio av 113 patienter som behandlades med Maviret i 12 eller 16 veckor i studien MAGELLAN-1 uppvisade virologisk svikt.

För de 10 patienterna med genotyp 1-infektion och virologisk svikt, observerades de nyuppkomna NS3-substitutionerna V36A/M, R155K/T, A156G/T/V eller D168A/T hos 7 patienter. Fem av de 10 hade kombinationer av V36M, Y56H, R155K/T eller D168A/E i NS3, både före och efter behandling. Alla patienter med genotyp 1-infektion och virologisk svikt hade antingen en eller flera av NS5A-substitutionerna L/M28M/T/V, Q30E/G/H/K/L/R, L31M, P32 deletion, H58C/D eller Y93H vid baslinjen. Vid tidpunkten för virologisk svikt observerades de nyuppkomna NS5A-substitutionerna M28A/G, P29Q/R, Q30K, H58D eller Y93H hos 7 patienter.

Tretton av de 177 patienterna med kronisk HCV GT1-infektion (alla med virologisk svikt hade en GT1a-infektion) som tidigare behandlats med NS5A-hämmare och SOF uppvisade virologisk svikt efter behandling med Maviret i 12 veckor (9 av 13) eller 16 veckor (4 av 13) i studien B16-439. Bland de 13 patienterna med virologisk svikt observerades nyuppkomna NS3-substitutioner hos 4 patienter vid tidpunkten för den virologiska svikten: A156V (n=2) eller R155W + A156G (n=2); 3 av de 4 patienterna hade även Q80K vid baslinjen och vid tidpunkten för den virologiska svikten. Tolv av de 13 patienterna med virologisk svikt hade en eller flera NS5A-polymorfismer som detekterades vid aminosyrors signaturpositioner (M28V/T, Q30E/H/N/R, L31M/V, H58D, E62D/Q, eller Y93H/N) vid baslinjen och 10 av 13 utvecklade ytterligare NS5A-substitutioner (M28A/S/T (n=3), Q30N (n=1), L31M/V (n=2), P32del (n=1), H58D (n=4), E62D (n=1)) vid tidpunkten för behandlingssvikt.

### **HCV aminosyrapolymorfism vid baslinjen och effekt på behandlingssvar**

En poolad analys av behandlingsnaiva vuxna individer och individer med behandlingserfarenhet av pegylerat interferon, ribavirin och/eller sofosbuvir som fick Maviret i kliniska fas 2- och 3-studier, utfördes



för att undersöka sambandet mellan polymorfism vid baslinjen och behandlingsutfall, samt för att karaktärisera de substitutioner som ses vid virologisk svikt. Polymorfism inom aminosyrarpositionerna 155, 156 och 168 i NS3 och 24, 28, 30, 31, 58, 92 och 93 i NS5A före behandling, jämfördes med referenssekvens för olika subtyper efter analys med den nya generationens sekvenseringsmetoder med en 15 % detektionsnivå. Polymorfism i NS3 vid baslinjen detekterades hos 1,1 % (9/845), 0,8 % (3/398), 1,6 % (10/613), 1,2 % (2/164), 41,9 % (13/31) och 2,9 % (1/34) av individerna infekterade med HCV genotyp 1, 2, 3, 4, 5 respektive 6. Polymorfism i NS5A vid baslinjen detekterades hos 26,8 % (225/841), 79,8 % (331/415), 22,1 % (136/615), 49,7 % (80/161), 12,9 % (4/31) och 54,1 % (20/37) av patienterna infekterade med HCV genotyp 1, 2, 3, 4, 5 respektive 6.

*Genotyp 1, 2, 4, 5 och 6:* Polymorfism vid baslinjen hos genotyp 1, 2, 4, 5 och 6 påverkade inte behandlingsutfallet.

*Genotyp 3:* För de patienter som fick den rekommenderade behandlingen (n=313) hade polymorfism i NS5A (inklusive Y93H) eller NS3 vid baslinjen ingen betydande påverkan på behandlingsutfallet. Alla patienter (15/15) med Y93H och 77 % (17/22) med A30K i NS5A vid baslinjen uppnådde SVR12. Den totala prevalens en för A30K och Y93H vid baslinjen var 7,0 % respektive 4,8 %. Möjligheten att utvärdera effekten av polymorfism i NS5A vid baslinjen var begränsad hos behandlingsnaiva patienter med cirros och behandlingserfarna individer på grund av den låga prevalensen för A30K (3,0 %, 4/132) eller Y93H (3,8 %, 5/132).

## Korsresistens

*In vitro* data tyder på att majoriteten av de resistensförknippade substitutionerna i NS5A vid aminosyrarposition 24, 28, 30, 31, 58, 92 eller 93, vilka ger resistens mot ombitasvir, daklatasvir, ledipasvir, elbasvir eller velpatasvir, förblev mottagliga för pibrentasvir. Vissa kombinationer av substitutioner i NS5A vid dessa positioner visade en minskad känslighet för pibrentasvir. Glekaprevir var fullt aktivt mot resistensförknippade substitutioner i NS5A, medan pibrentasvir var fullt aktivt mot resistensförknippade substitutioner i NS3. Både glekaprevir och pibrentasvir var fullt aktiva mot substitutioner förknippade med resistans mot NS5B nukleotid- och icke-nukleotidhämmare.

## Klinisk effekt och säkerhet

Tabell 7 sammanfattar de kliniska studier som gjorts med Maviret hos vuxna och ungdomar infekterade med HCV genotyp 1, 2, 3, 4, 5 eller 6.

**Tabell 7: Kliniska studier med Maviret hos patienter infekterade med HCV genotyp 1, 2, 3, 4, 5 eller 6**

Genotyp (GT)	Klinisk studie	Sammanfattning av studiedesignen
<b>TN och PRS-TE patienter utan cirros</b>		
GT1	ENDURANCE-1 <sup>a</sup>	Maviret i 8 veckor (n=351) eller 12 veckor (n=352)
	SURVEYOR-1	Maviret i 8 veckor (n=34)
GT2	ENDURANCE-2	Maviret (n=202) eller placebo (n=100) i 12 veckor
	SURVEYOR-2 <sup>b</sup>	Maviret i 8 veckor (n=199) eller 12 veckor (n=25)
GT3	ENDURANCE-3	Maviret i 8 veckor (n=157) eller 12 veckor (n=233)

		Sofosbuvir + daklatasvir i 12 veckor (n=115)
	SURVEYOR-2	Maviret i 8 veckor (endast TN, n=29) eller 12 veckor (n=76) eller 16 veckor (endast TE, n=22)
GT4, 5, 6	ENDURANCE-4	Maviret i 12 veckor (n=121)
	ENDURANCE-5, 6	Maviret i 8 veckor (n=75)
	SURVEYOR-1	Maviret i 12 veckor (n=32)
	SURVEYOR-2 <sup>c</sup>	Maviret i 8 veckor (n=58)
GT1-6	VOYAGE-1 <sup>f</sup>	Maviret i 8 veckor (GT1, 2, 4, 5 och 6 samt GT3 TN) (n=356) eller 16 veckor (GT3 endast TE) (n=6)
<b>TN och PRS-TE patienter med cirros</b>		
GT1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION-1	Maviret i 12 veckor (n=146)
GT3	SURVEYOR-2 <sup>d</sup>	Maviret i 12 veckor (endast TN, n=64) eller 16 veckor (endast TE, n=51)
GT5, 6	ENDURANCE-5, 6	Maviret i 12 veckor (n=9)
GT1-6	VOYAGE-2 <sup>f</sup>	Maviret i 12 veckor (GT1, 2, 4, 5 och 6 samt GT3 TN) (n=157) eller 16 veckor (GT3 endast TE) (n=3)
GT1-6	EXPEDITION-8	Maviret i 8 veckor (n=343) (endast TN)
<b>Patienter med CKD-stadie 3b, 4 och 5, med eller utan cirros</b>		
GT1-6	EXPEDITION-4	Maviret i 12 veckor (n=104)
GT1-6	EXPEDITION-5	Maviret i 8 veckor (n=84) eller 12 veckor (n=13) eller 16 veckor (n=4)
<b>Patienter, med eller utan cirros, med erfarenhet av PI och/eller NS5A-hämmare</b>		
GT1, 4	MAGELLAN-1 <sup>e</sup>	Maviret i 12 veckor (n=66) eller 16 veckor (n=47)
GT1	B16-439	Maviret i 12 veckor (n=78) eller 16 veckor (n=78) eller Maviret + RBV i 12 veckor (n=21) <sup>g</sup>
<b>Patienter, med eller utan cirros, med samtidig HCV/HIV-1-infektion</b>		
GT1-6	EXPEDITION-2	Maviret i 8 veckor (n=137) eller 12 veckor (n=16)
<b>Lever- eller njurtransplanterade patienter</b>		
GT1-6	MAGELLAN-2	Maviret i 12 veckor (n=100)
<b>Ungdomar (12 till &lt;18 år)</b>		
GT1-6	DORA (del 1) <sup>a</sup>	Maviret i 8 veckor (n=44) eller 16 veckor (n=3)

TN = behandlingsnaiva, PRS-TE = behandlingserfarna (inkluderar tidigare behandling med pegIFN (eller IFN), och/eller RBV och/eller sofosbuvir), PI = proteashämmare, CKD = kronisk njursjukdom

- a. ENDURANCE-1 inkluderade 33 patienter med samtidig HIV-1-infektion. DORA inkluderade 2 patienter med samtidig HIV-1 infektion.
- b. GT2 från SURVEYOR-2 del 1 och 2 - Maviret i 8 veckor (n = 54) eller 12 veckor (n = 25); GT2 från SURVEYOR-2 del 4 - Maviret i 8 veckor (n = 145).
- c. GT3 utan cirros från SURVEYOR-2 del 1 och 2 - Maviret i 8 veckor (n = 29) eller 12 veckor (n = 54); GT3 utan cirros från SURVEYOR-2 del 3 - Maviret i 12 veckor (n = 22) eller 16 veckor (n = 22).
- d. GT3 med cirros från SURVEYOR-2 del 2 - Maviret i 12 veckor (n=24) eller 16 veckor (n=4); GT3 med cirros från SURVEYOR-2 del 3 - Maviret i 12 veckor (n=40) eller 16 veckor (n=47).
- e. GT1, 4 från MAGELLAN-1 del 1 - Maviret i 12 veckor (n=22); GT1, 4 från MAGELLAN-1 del 2 - Maviret i 12 veckor (n=44) eller 16 veckor (n=47).
- f. VOYAGE-1 och VOYAGE-2 var regionala studier i Asien.
- g. Maviret rekommenderas inte som behandling till patienter som tidigare behandlats med NS3/4A- och/eller NS5A-hämmare (se avsnitt 4.4).

I de kliniska prövningarna mättes serumnivåer av HCV RNA med COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV -test (version 2.0) från Roche, med en lägsta detektionsgräns (lower limit of quantification, LLOQ) på 15 IE/ml (förutom i SURVEYOR-1 och SURVEYOR-2, i vilka COBAS TaqMan Realtids-PCR med omvänt transkriptas (RT-PCR) v. 2.0 från Roche, med en LLOQ på 25 IE/ml, användes). Kvarstående virologiskt svar (SVR12), definierat som HCV RNA lägre än LLOQ, 12 veckor efter avslutad behandling, var det primära effektmåttet i alla prövningar för att bedöma antalet patienter med botad HCV-infektion.

*Kliniska prövningar med behandlingsnaiva eller -erfarna patienter, med eller utan cirros*

Hos de 2409 behandlade vuxna patienterna med kompenserad leversjukdom (med eller utan cirros) som var behandlingsnaiva eller behandlingserfarna av kombinationer med peginterferon, ribavirin och/eller sofosbuvir var medianåldern 53 år (intervall: 19 till 88); 73,3 % var behandlingsnaiva, 26,7 % var behandlingserfarna av en kombination bestående av antingen sofosbuvir, ribavirin och/eller peginterferon, 40,3 % hade HCV genotyp 1, 19,8 % hade HCV genotyp 2, 27,8 % hade HCV genotyp 3, 8,1 % hade HCV genotyp 4, 3,4 % hade HCV genotyp 5-6, 13,1 % var  $\geq 65$  år, 56,6 % var män; 6,2 % var svarta, 12,3 % hade cirros; 4,3 % hade gravt nedsatt njurfunktion eller kronisk njursjukdom (end-stage renal disease), 20,0 % hade ett body mass index på minst 30 kg per m<sup>2</sup>, 7,7 % hade samtidig HIV-1-infektion och mediannivån av HCV RNA vid baslinjen var 6,2 log<sub>10</sub> IE/ml.

**Tabell 8: SVR12 hos vuxna patienter som var behandlingsnaiva eller -erfarna<sup>a</sup> av peginterferon, ribavirin och/eller sofosbuvir, infekterade med genotyp 1, 2, 4, 5 och 6 och som behandlades enligt den rekommenderade behandlingstiden (sammanslagen data från ENDURANCE-1<sup>b</sup>, SURVEYOR-1, -2, och EXPEDITION-1, -2<sup>b</sup>, -4 och -8)**

	Genotyp 1	Genotyp 2	Genotyp 4	Genotyp 5	Genotyp 6
<b>SVR12 hos patienter utan cirros</b>					
8 veckor	99,2 % (470/474)	98,1 % (202/206)	95,2 % (59/62)	100 % (2/2)	92,3 % (12/13)
<b>Resultat hos patienter utan SVR12</b>					
Virologisk svikt under behandling	0,2 % (1/474)	0 % (0/206)	0 % (0/62)	0 % (0/2)	0 % (0/13)
Recidiv <sup>c</sup>	0 % (0/471)	1,0 % (2/204)	0 % (0/61)	0 % (0/2)	0 % (0/13)
Övrigt <sup>d</sup>	0,6 % (3/474)	1,0 % (2/206)	4,8 % (3/62)	0 % (0/2)	7,7 % (1/13)
<b>SVR12 hos patienter med cirros</b>					

8 veckor	97,8 % (226/231)	100 % (26/26)	100 % (13/13)	100 % (1/1)	100 % (9/9)
12 veckor	96,8 % (30/31)	90,0 % (9/10)	100 % (8/8)	---	100 % (1/1)
<b>Resultat för patienter utan SVR12</b>					
Virologisk svikt under behandling	0 % (0/262)	0 % (0/36)	0 % (0/21)	0 % (0/1)	0 % (0/10)
Recidiv <sup>c</sup>	0,4 % (1/256)	0 % (0/35)	0 % (0/20)	0 % (0/1)	0 % (0/10)
Övrigt <sup>d</sup>	1,9 % (5/262)	2,8 % (1/36)	0 % (0/21)	0 % (0/1)	0 % (0/10)

a. Procent patienter med tidigare behandlingserfarenhet av pegIFN + ribavirin +/- sofosbuvir är 26 %, 14 %, 24 %, 0 % och 13 % för genotyp 1, 2, 4, 5 respektive 6. Inga av patienterna med GT5 var behandlingserfarna av pegIFN + ribavirin +/- sofosbuvir och 3 patienter med GT6 var behandlingserfarna av pegIFN + ribavirin +/- sofosbuvir.

b. Inkluderar totalt 154 patienter med samtidig HIV-1-infektion i ENDURANCE-1 och EXPEDITION-2 som behandlades enligt rekommenderade behandlingstidslängder.

c. Recidiv definieras som HCV RNA  $\geq$  LLOQ efter avslutad behandling hos de som fullföljde behandlingen.

d. Inkluderar patienter som avbröt behandlingen på grund av biverkningar, som inte kunde följas upp eller som själva valde att avsluta behandlingen.

Av de patienter med kronisk njursjukdom, infekterade med genotyp 1, 2, 4, 5 eller 6 och som inkluderades i EXPEDITION-4, uppnådde 97,8 % (91/93) SVR12 utan virologisk svikt.

#### *Kliniska studier på patienter infekterade med genotyp 5 eller 6*

ENDURANCE-5,6 var en öppen studie med 84 HCV-infekterade vuxna patienter med GT5 (n=23) eller 6 (n=61) och som var behandlingsnaiva (TN) eller hade behandlingserfarenhet av kombinationer med interferon, peg-interferon, ribavirin och/eller sofosbuvir (TE-PRS). Patienter utan cirros fick Maviret i 8 veckor och patienter med kompenserad cirros fick Maviret i 12 veckor. Hos de 84 behandlade patienterna var medianåldern 59 år (åldersspann: 24–79), 27 % hade HCV genotyp 5, 73 % hade HCV genotyp 6; 54 % var kvinnor, 30 % var vita, 68 % var asiater, 90 % var HCV TN, 11 % hade kompenserad cirros.

Total SVR12 var 97,6 % (82/84). SVR12 var 95,7 % (22/23) hos GT5-infekterade patienter och 98,4 % (60/61) hos GT6-infekterade patienter. En TN GT5-infekterad patient utan cirros fick recidiv och en TN GT6-infekterad patient med kompenserad cirros uppvisade virologisk svikt under pågående behandling.

#### *Patienter infekterade med genotyp 1, 2, 4, 5 eller 6 med cirros som behandlats med Maviret i 8 veckor*

Säkerheten och effekten av behandling med Maviret i 8 veckor hos behandlingsnaiva vuxna patienter med GT 1, 2, 4, 5 eller 6 och kompenserad cirros utvärderades i en enarmad, öppen studie (EXPEDITION-8).

Av de 280 behandlade patienterna var medianåldern 60 år (åldersspann: 34 till 88); 81,8 % hade HCV genotyp 1, 10 % hade HCV genotyp 2, 4,6 % hade HCV genotyp 4, 0,4 % hade HCV genotyp 5, 3,2 % hade HCV genotyp 6; 60 % var män; 9,6 % var svarta.

Total SVR12 var 98,2 % (275/280). Ingen patient uppvisade virologisk svikt.

#### *Patienter infekterade med genotyp 3*

Effekten av Maviret hos patienter som var behandlingsnaiva eller -erfarna av kombinationer med peginterferon, ribavirin och/eller sofosbuvir och infekterade med kronisk hepatit C, genotyp 3, demonstrerades i de kliniska prövningarna ENDURANCE-3 (behandlingsnaiva vuxna utan cirros),

EXPEDITION-8 (behandlingsnaiva vuxna med cirros) och SURVEYOR-2, del 3 (vuxna patienter med eller utan cirros och/eller behandlingserfarenhet).

ENDURANCE-3 var en delvis randomiserad, öppen, aktivt kontrollerad studie med behandlingsnaiva patienter infekterade med genotyp 3. Patienterna randomiserades (2:1) till antingen Maviret i 12 veckor eller till en kombination av sofosbuvir och daklatasvir i 12 veckor. Studien hade även en tredje arm (vilken inte var randomiserad) med Maviret i 8 veckor. EXPEDITION-8 var en enarmad, öppen studie hos behandlingsnaiva patienter med kompenserad cirros, infekterade med genotyp 1, 2, 3, 4, 5 eller 6 som fick Maviret i 8 veckor. SURVEYOR-2, del 3, var en öppen studie som utvärderade effekten av Maviret hos behandlingserfarna patienter infekterade med genotyp 3 utan cirros och med kompenserad cirros i 16 veckor. Av de behandlingserfarna patienterna hade 46 % (42/91) sviktat på en tidigare behandling med sofosbuvir.

**Tabell 9: SVR12 hos behandlingsnaiva patienter med genotyp 3-infektion utan cirros (ENDURANCE-3)**

SVR	Maviret 8 veckor N=157	Maviret 12 veckor N=233	SOF+DCV 12 veckor N=115
	94,9 % (149/157)	95,3 % (222/233)	96,5 % (111/115)
		Behandlingsskillnad -1,2 %; 95 % konfidensintervall (-5,6 % till 3,1 %)	
	Behandlingsskillnad -0,4 %; 97,5 % konfidensintervall (-5,4 % till 4,6 %)		
<b>Resultat för patienter utan SVR12</b>			
Virologisk svikt under behandling	0,6 % (1/157)	0,4 % (1/233)	0 % (0/115)
Recidiv <sup>a</sup>	3,3 % (5/150)	1,4 % (3/222)	0,9 % (1/114)
Övrigt <sup>b</sup>	1,3 % (2/157)	3,0 % (7/233)	2,6 % (3/115)

a. Recidiv definieras som HCV RNA  $\geq$  LLOQ efter avslutad behandling hos de patienter som fullföljde behandlingen.

b. Inkluderar patienter som avbröt behandlingen på grund av biverkningar, som inte kunde följas upp eller som själva valde att avsluta behandlingen.

I en poolad analys av behandlingsnaiva vuxna patienter utan cirros (där även fas 2- och 3-data ingick) utvärderades SVR12 vid förekomst av A30K vid baslinjen. Av de patienter som hade A30K vid baslinjen, uppnådde ett mindre antal patienter SVR12 efter 8 veckors behandling jämfört med 12 veckors behandling [78 % (14/18) respektive 93 % (13/14)].

**Tabell 10: SVR12 hos patienter med genotyp 3-infektion, med eller utan cirros (SURVEYOR-2, del 3 och EXPEDITION-8)**

	Behandlingsnaiva med cirros	Behandlingsnaiva med cirros	Behandlingserfarna med eller utan cirros
	Maviret 8 veckor (N=63)	Maviret 12 veckor (N=40)	Maviret 16 veckor (N=69)
SVR	95,2 % (60/63)	97,5 % (39/40)	95,7 % (66/69)
<b>Resultat för patienter utan SVR12</b>			

Virologisk svikt under behandling	0 % (0/63)	0 % (0/40)	1,4 % (1/69)
Recidiv <sup>a</sup>	1,6 % (1/62)	0 % (0/39)	2,9 % (2/68)
Övrigt <sup>b</sup>	3,2 % (2/63)	2,5 % (1/40)	0 % (0/69)
<b>SVR per cirrosstatus</b>			
Ingen cirros	NA	NA	95,5 % (21/22)
Cirros	95,2 % (60/63)	97,5 % (39/40)	95,7 % (45/47)

a. Recidiv definieras som HCV RNA  $\geq$  LLOQ efter avslutad behandling hos de patienter som fullföljde behandlingen.

b. Inkluderar patienter som avbröt behandlingen på grund av biverkningar, som inte kunde följas upp eller som själva valde att avsluta behandlingen.

Av de individer med kronisk njursjukdom, infekterade med genotyp 3 och som inkluderades i EXPEDITION-4, uppnådde 100 % (11/11) SVR12.

#### *Patienter med genotyp 3b-infektion*

GT3b är en subtyp som förekommer hos en relativt liten andel HCV-infekterade patienter i Kina samt i ett fåtal länder i södra och sydöstra Asien, men sällan utanför denna region. Studierna VOYAGE-1 och VOYAGE-2 utfördes i Kina, Singapore och Sydkorea hos vuxna patienter med genotyp 1-6 utan cirros (VOYAGE-1) eller med kompenserad cirros (VOYAGE-2) som var behandlingsnaiva (TN) eller med tidigare behandlingserfarenhet av kombinationer med interferon, peg-interferon, ribavirin och/eller sofosbuvir (TE-PRS). Alla patienter utan cirros eller med kompenserad cirros fick Maviret i 8 respektive 12 veckor, förutom GT3 TE-PRS patienter som fick Maviret i 16 veckor. Total SVR12 uppnåddes hos 97,2 % (352/362) i VOYAGE-1 och hos 99,4 % (159/160) i VOYAGE-2.

Hos patienter med GT3b utan cirros, sågs en numeriskt lägre SVR12 på 58,3 % (7/12) [62,5 % (5/8) hos TN patienter och 50 % (2/4) hos TE-PRS patienter] jämfört med patienter med GT3a utan cirros (92,9 % (13/14)). Tre GT3b TN patienter fick recidiv och hos två GT3b TE-PRS patienter uppstod virologisk svikt under behandling. Hos patienter med kompenserad cirros var total SVR12 hos GT3b infekterade patienter 87,5 % (7/8) [85,7 % (6/7) hos TN patienter och 100 % (1/1) hos TE-PRS patienter] samt 100 % (6/6) hos GT3a-infekterade patienter. En GT3b TN patient fick recidiv.

#### *Övergripande SVR12-frekvens i de kliniska studierna på behandlingsnaiva eller behandlingserfarna vuxna patienter med eller utan cirros*

Hos behandlingsnaiva patienter (TN) eller hos patienter med behandlingserfarenhet av kombinationer med interferon, peginterferon, ribavirin och/eller sofosbuvir (TE-PRS) som behandlades enligt rekommenderad behandlingstid, uppnådde totalt 97,5 % (1395/1431) SVR12, hos 0,2 % (3/1431) uppstod virologisk svikt under behandling och 0,9 % (12/1407) fick recidiv efter avslutad behandling.

Hos TN eller TE-PRS patienter med kompenserad cirros som behandlades enligt rekommenderad behandlingstid uppnådde 97,1 % (431/444) SVR12 (bland dessa uppnådde 97,7 % [335/343] av TN patienterna SVR12), hos 0,2 % (1/444) uppstod virologisk svikt under behandling och 0,9 % (4/434) fick recidiv efter avslutad behandling.

Hos TN patienter utan cirros som behandlades enligt rekommenderad behandlingstid i 8 veckor, uppnådde 97,5 % (749/768) SVR12, hos 0,1 % (1/768) uppstod virologisk svikt under behandling och 0,7 % (5/755) fick recidiv efter avslutad behandling.

Hos TE-PRS patienter utan cirros som behandlades enligt rekommenderad behandlingstid, uppnådde 98,2 % (215/219) SVR12, hos 0,5 % (1/219) uppstod virologisk svikt under behandling och 1,4 % (3/218) fick recidiv efter avslutad behandling.

Förekomsten av samtidig HIV-1-infektion påverkade inte effekten. SVR12-frekvensen hos TN eller TE-PRS patienter med samtidig HCV/HIV-1-infektion som behandlades i 8 eller 12 veckor (utan cirros respektive med kompenserad cirros) var 98,2 % (165/168) från ENDURANCE-1 och EXPEDITION-2. Hos en patient (0,6 %, 1/168) uppstod virologisk svikt under behandling, men ingen patient (0 %, 0/166) fick recidiv.

#### ***Klinisk studie med lever- eller njurtransplanterade patienter***

MAGELLAN-2 var en enarmad, öppen studie med 100 lever- eller njurtransplanterade vuxna patienter med HCV genotyp 1-6 utan cirros som fick Maviret i 12 veckor. Studien inkluderade patienter som var naiva för HCV-behandling eller som tidigare behandlats med kombinationer av (peg)interferon, ribavirin, och/eller sofosbuvir, med undantag för genotyp 3-infekterade patienter som alla var behandlingsnaiva.

Av de 100 patienter som behandlades, var medianåldern 60 år (intervall: 39 till 78), 57 % hade HCV genotyp 1, 13 % hade HCV genotyp 2, 24 % hade HCV genotyp 3, 4 % hade HCV genotyp 4, 2 % hade HCV genotyp 6, 75 % var män, 8 % var svarta, 66 % var naiva för HCV-behandling, ingen hade cirros och 80 % hade fibrosstadiet F0 eller F1 vid baslinjen, 80 % av patienterna var levertransplanterade och 20 % var njurtransplanterade. De immunsuppressiva medel som tilläts för samtidig användning var ciklosporin  $\leq$  100 mg/dag, takrolimus, sirolimus, everolimus, azatioprin, mykofenolsyra, prednison, och prednisolon.

Total SVR12 hos transplanterade patienter var 98,0 % (98/100). En patient uppvisade recidiv, men ingen uppvisade virologisk svikt under pågående behandling.

#### ***Klinisk studie hos patienter med nedsatt njurfunktion***

EXPEDITION-5 var en öppen studie med 101 HCV GT 1-6-infekterade vuxna patienter utan cirros eller med kompenserad cirros och kronisk njursjukdom (CKD) stadiet 3b, 4, eller 5. Patienterna var antingen behandlingsnaiva eller hade fått tidigare behandling med kombinationer av (peg)interferon, ribavirin, och/eller sofosbuvir. De fick Maviret i 8, 12 eller 16 veckor enligt gällande behandlingstid.

Bland de 101 behandlade patienterna var medianåldern 58 år (åldersspann: 32-87), 53 % hade HCV genotyp 1, 27 % hade HCV genotyp 2, 15 % hade HCV genotyp 3, 4 % hade HCV genotyp 4, 59 % var män; 73 % var vita; 80 % hade inte fått tidigare behandling mot HCV, 13 % hade cirros och 65 % hade fibrosstadium F0 eller F1 vid studiestart, 7 % hade CKD-stadie 3b, 17 % hade CKD-stadie 4 och 76 % hade CKD-stadie 5 (alla stod på dialys), 84 patienter fick 8 veckors behandling, 13 patienter fick 12 veckors behandling och 4 patienter fick 16 veckors behandling.

97 % (98/101) uppnådde total SVR12 och ingen patient uppvisade virologisk svikt.

#### **Varaktighet av kvarstående virologiskt svar**

I en långtids uppföljningsstudie (M13-576) bibehöll 99,5 % (374/376) av de vuxna patienterna som uppnått SVR12 i tidigare kliniska studier av Maviret SVR fram till sitt sista uppföljningsbesök (mediantid för uppföljning: 35,5 månader): 100 %, 99,6 % respektive 95,8 % av patienterna som fått 8, 12 respektive 16 veckors Maviret-behandling. Av de två patienter som inte upprätthöll SVR fick en patient ett sent recidiv 390 dagar efter Maviret-behandling och den andra patienten fick en återinfektion med en annan HCV -genotyp.

*Äldre*

Kliniska prövningar med Maviret inkluderade 328 patienter i åldern 65 år och äldre (13,8 % av det totala antalet patienter). Responsfrekvensen för patienter  $\geq$  65 års ålder var i samma nivå som den för patienter  $<$  65 års ålder i de olika behandlingsgrupperna.

### Pediatrik population

DORA (del 1) var en öppen studie som utvärderade säkerhet och effekt hos ungdomar i åldern 12 till yngre än 18 år som fick Maviret 300 mg/120 mg (tre 100 mg/40 mg filmdragerade tabletter) i 8 eller 16 veckor. 47 individer deltog i DORA (del 1). Medianåldern var 14 år (åldersspann: 12 till 17); 79 % hade HCV-genotyp 1, 6 % hade HCV-genotyp 2, 9 % hade HCV-genotyp 3, 6 % hade HCV-genotyp 4; 55 % var kvinnor, 11 % var svarta, 77 % var HCV behandlingsnaiva; 23 % var behandlingserfarna av interferon; 4 % hade samtidig HIV-infektion; ingen hade cirros; medelvikten var 59 kg (intervall: 32 till 109 kg).

Total SVR12 var 100 % (47/47). Ingen patient uppvisade virologisk svikt.

Se produktresumén för Maviret dragerat granulat för data från kliniska studien DORA del 2 vilken utvärderade säkerhet och effekt av viktbaserad dosering av Maviret granulat i 8, 12 eller 16 veckor hos barn i åldrarna från 3 år till yngre än 12 år.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

De farmakokinetiska egenskaperna för substanserna i Maviret anges i tabell 11.

**Tabell 11: Farmakokinetiska egenskaperna för substanserna i Maviret hos friska vuxna individer**

	Glekaprevir	Pibrentasvir
<b>Absorption</b>		
$T_{\max}$ (h) <sup>a</sup>	5,0	5,0
Effekt av mat (relativ till fastande) <sup>b</sup>	↑ 83-163%	↑ 40-53%
<b>Distribution</b>		
% bundet till humana plasmaproteiner	97,5	> 99,9
Blod-till-plasma kvoten	0,57	0,62
<b>Biotransformation</b>		
Biotransformation	sekundär	ingen
<b>Eliminering</b>		
Främsta elimineringsväg	Biliär utsöndring	Biliär utsöndring
$t_{1/2}$ (timmar) vid steady-state	6 - 9	23 - 29
% av dos som utsöndras via urin <sup>c</sup>	0,7	0
% av dos som utsöndras via feces <sup>c</sup>	92,1 <sup>d</sup>	96,6
<b>Transport</b>		
Transportsubstrat	P-gp, BCRP, och OATP1B1/3	P-gp och inte exklusive BCRP

a. Medianvärde för  $T_{\max}$  efter en engångsdos av glekaprevir och pibrentasvir i friska försökspersoner.

b. Medelvärde för systemisk exponering vid måltider med måttlig till hög fetthalt.

c. Administrering av [<sup>14</sup>C]glekaprevir eller [<sup>14</sup>C]pibrentasvir som engångsdos i massbalansstudier.

d. Oxidativa metaboliter eller deras biprodukter stod för 26 % av radioaktiv dos. Metaboliter av glekaprevir observerades inte i plasma.



Hos patienter med kronisk hepatit C-infektion utan cirros, var det geometriska  $AUC_{24}$ -medelvärdet 13600 ng\*h/ml för glekaprevir och 459 ng\*h/ml för pibrentasvir efter 3 dagar monoterapi med antingen glekaprevir 300 mg per dag (N=6) eller pibrentasvir 120 mg per dag (N=8) ensamt. Uppskattningar av farmakokinetiska parametrar baserat på populationsfarmakokinetiska modeller innebär i sig en osäkerhet på grund av icke-linjär förhållanden mellan dos och plasmakoncentrationer och interaktion mellan glekaprevir och pibrentasvir. Baserat på populationsfarmakokinetiska modeller för Maviret hos patienter med kronisk hepatit C-infektion, var steady-state  $AUC_{24}$ -värdet hos patienter utan cirros (N=1804), 4800 ng\*h/ml för glekaprevir respektive 1430 ng\*h/ml för pibrentasvir. Hos patienter med cirros (N=280) var värdet 10500 ng\*h/ml för glekaprevir och 1530 ng\*h/ml för pibrentasvir. Jämfört med friska individer (N=230) var populationsestimatet för  $AUC_{24, ss}$  jämförbart (10 % skillnad) för glekaprevir och 34 % lägre för pibrentasvir hos HCV-infekterade patienter utan cirros.

### **Linjäritet/icke-linjäritet**

AUC för glekaprevir ökade mer än dosproportionellt (1200 mg en gång dagligen gav 516 gånger högre exponering jämfört med 200 mg en gång dagligen) vilket kan vara förknippat till mättnad av upptag och effluxtransportörer.

AUC för pibrentasvir ökade mer än dosproportionellt vid doser upp till 120 mg (över 10 gånger högre exponering vid 120 mg en gång dagligen jämfört med 30 mg en gång dagligen), men visade linjär farmakokinetik vid doser  $\geq 120$  mg. Den icke-linjära exponeringsökningen  $< 120$  mg kan vara förknippad med mättnad av effluxtransportörer.

Biotillgängligheten för pibrentasvir är 3 gånger högre vid samtidig administrering av glekaprevir jämfört med pibrentasvir ensamt. Glekaprevir påverkas till en mindre grad vid samtidig administrering av pibrentasvir.

### **Farmakokinetik hos särskilda populationer**

#### *Etnisk tillhörighet*

Ingen dosjustering av Maviret krävs baserat på etnisk tillhörighet.

#### *Kön/vikt*

Ingen dosjustering av Maviret krävs baserat på kön eller kroppsvikt  $\geq 45$  kg.

#### *Äldre*

Ingen dosjustering av Maviret krävs hos äldre patienter. Populationsfarmakokinetisk analys hos HCV-infekterade patienter visade att inom det åldersspann (12 till 88 år) som analyserades, hade ålder ingen klinisk relevans på exponeringen av glekaprevir eller pibrentasvir.

#### *Pediatrik population*

För barn i åldern 12 år och äldre eller som väger minst 45 kg krävs ingen dosjustering av Maviret. Exponeringen för glekaprevir och pibrentasvir hos ungdomar i åldern 12 till  $< 18$  år var jämförbar med den för vuxna i fas 2/3-studier.

Maviret finns som granulat för barn i åldrarna från 3 år till yngre än 12 år och som väger 12 kg till mindre än 45 kg, och är doserat baserat på kroppsvikt. Barn som väger 45 kg eller mer ska använda tablettformuleringen. Eftersom formuleringarna har olika farmakokinetiska profiler är de inte utbytbara.

Farmakokinetiken för glekaprevir och pibrentasvir har inte fastställts i barn som är < 3 år eller som väger mindre än 12 kg.

#### *Nedsatt njurfunktion*

AUC för glekaprevir och pibrentasvir ökade med  $\leq 56$  % hos icke HCV-infekterade patienter med lätt, måttlig, grav eller kronisk njursjukdom som inte fick dialys jämfört med patienter med normal njurfunktion. AUC för glekaprevir och pibrentasvir var liknande med eller utan dialys ( $\leq 18$  % skillnad) hos dialysberoende icke HCV-infekterade patienter. I populationsfarmakokinetisk analys hos HCV-infekterade patienter, var AUC 86 % högre för glekaprevir och 54 % högre för pibrentasvir vid kronisk njurfunktion med eller utan dialys, jämfört med patienter med normal njurfunktion. Större ökning kan förväntas när obunden koncentration tas i beaktande.

Sammantaget var förändringarna i exponering för Maviret hos HCV-infekterade patienter med nedsatt njurfunktion, med eller utan dialys, inte av klinisk betydelse.

#### *Nedsatt leverfunktion*

Vid klinisk dos, jämfört med icke HCV-infekterade patienter med normal leverfunktion, var AUC för glekaprevir 33 % högre hos Child-Pugh A patienter, 100 % högre hos Child-Pugh B patienter och ökade 11 gånger hos Child-Pugh C patienter. AUC för pibrentasvir var likande hos Child-Pugh A patienter, 26 % högre hos Child-Pugh B patienter och 114 % högre hos Child-Pugh C patienter. Större ökning kan förväntas när obunden koncentration tas i beaktande.

Populationsfarmakokinetisk analys visade att efter administrering av Maviret hos HCV-infekterade patienter med kompenserade cirros, var exponeringen för glekaprevir ungefär 2 gånger högre och exponeringen för pibrentasvir likande den för icke-cirrotiska HCV-infekterade patienter. Mekanismen för skillnaderna i exponering av glekaprevir hos patienter med kronisk hepatit C, med eller utan cirros, är inte känd.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Glekaprevir och pibrentasvir var inte genotoxiska i en serie av *in vitro*- eller *in vivo*-analyser, inklusive bakteriell mutagenitet, kromosomavvikelse vid användning av lymfocyter från humant perifert blod och *in vivo* mikrokärns-tester i gnagare. Carcinogenicitetsstudier med glekaprevir och pibrentasvir har inte utförts.

Inga effekter på parning, kvinnlig eller manlig fertilitet eller tidig embryonal utveckling observerades hos gnagare vid upp till den högsta dosen som testades. Systemisk exponering (AUC) för glekaprevir och pibrentasvir var ungefär 63 respektive 102 gånger högre än exponeringen hos människor vid rekommenderad dos.

Vid reproduktionsstudier i djur sågs inga oönskade utvecklingseffekter när substanserna i Maviret administrerades separat under organogenes vid exponering upp till 53 gånger (råttor; glekaprevir) eller 51 och 1,5 gånger (möss respektive kaniner; pibrentasvir) exponeringen hos människor vid rekommenderad dos av Maviret. Maternell toxicitet (anorexi, lägre kroppsvikt och lägre kroppsviktuppgång) med viss embryofetal toxicitet (ökning av postimplantationsförluster och antal resorptioner samt minskning av fostrets genomsnittliga kroppsvikt) utesluter möjligheten att utvärdera glekaprevir hos kanin vid kliniska exponeringar. Det fanns inga utvecklingseffekter med någon av substanserna i gnagare peri/postnatal utvecklingsstudier där maternell systemisk exponering (AUC) för glekaprevir och pibrentasvir var ungefär 47 respektive 74 gånger exponeringen hos människor vid den rekommenderade dosen. Oförändrat glekaprevir var huvudsubstanten i mjölken hos lakterande råttor utan effekt på diande ungar. Pibrentasvir var den enda substansen som observerades i mjölk hos lakterande råttor utan effekt på diande ungar.

## **6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### **Tablettkärna**

Kopovidon (Typ K 28)  
Vitamin E ( tokoferol) polyetylen glykolsuccinat  
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri  
Propylenglykolmonokaprylat (Typ II)  
Kroskarmellosnatrium  
Natriumstearylfumarat

#### **Filmdragering**

Hypromellos 2910 (E464)  
Laktosmonohydrat  
Titandioxid  
Makrogol 3350  
Järnoxid röd (E172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

5 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PVC/PE/PCTFE aluminiumfolie blister förpackningar.  
Förpackning innehållande 84 (4 förpackningar med 21 tabletter) filmdragerade tabletter.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Tyskland

## **8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/17/1213/001

## **9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Första godkännandet: 26 juli 2017  
Datum för den senaste förnyelsen: 22 mars 2022

# 10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

6 juli 2022