

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Maviret 100 mg/40 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di glecaprevir e 40 mg di pibrentasvir.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 7,48 mg di lattosio (come lattosio monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Compressa rivestita con film di colore rosa, di forma allungata, biconvessa, di dimensioni 18,8 mm x 10,0 mm, con 'NXT' inciso su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Maviret è indicato per il trattamento dell'infezione cronica da virus dell'epatite C (HCV) negli adulti (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento con Maviret deve essere iniziato e monitorato da un medico esperto nella gestione di pazienti con infezione da HCV.

Posologia

La dose raccomandata di Maviret è 300 mg/120 mg (tre compresse da 100 mg/40 mg), assunte per via orale, una volta al giorno con del cibo (vedere paragrafo 5.2).

La durata raccomandata del trattamento con Maviret per i pazienti con infezione da HCV genotipo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 con malattia epatica compensata (con o senza cirrosi) è riportata nella Tabella 1 e nella Tabella 2.

Tabella 1: Durata del trattamento con Maviret raccomandata per pazienti non sottoposti a precedente terapia per l’HCV

Genotipo	Durata del trattamento raccomandata	
	Senza cirrosi	Con cirrosi
Tutti i genotipi di HCV	8 settimane	12 settimane

Tabella 2: Durata del trattamento con Maviret raccomandata per pazienti che non hanno risposto a una precedente terapia con peg-IFN + ribavirina +/- sofosbuvir, o sofosbuvir + ribavirina

Genotipo	Durata del trattamento raccomandata	
	Senza cirrosi	Con cirrosi
Genotipo 1, 2, 4-6	8 settimane	12 settimane
Genotipo 3	16 settimane	16 settimane

Per i pazienti che non hanno risposto a una precedente terapia con un inibitore di NS3/4A e/o un inibitore di NS5A, vedere paragrafo 4.4.

Dose dimenticata

Nel caso in cui una dose di Maviret venga dimenticata, la dose prescritta può essere assunta entro 18 ore dal momento in cui doveva essere assunta. Se sono trascorse più di 18 ore dall’orario abituale di assunzione di Maviret, la dose dimenticata **non** deve essere assunta e il paziente deve assumere la dose successiva in base allo schema posologico abituale. I pazienti devono essere istruiti a non assumere una dose doppia.

In caso di vomito entro 3 ore dalla somministrazione del farmaco, deve essere assunta una dose aggiuntiva di Maviret. Se il vomito si manifesta più di 3 ore dopo la somministrazione, non è necessaria una dose aggiuntiva di Maviret.

Anziani

Non è richiesto un aggiustamento della dose di Maviret nei pazienti anziani (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Compromissione renale

Non è richiesto un aggiustamento della dose di Maviret nei pazienti con compromissione renale di qualsiasi entità, inclusi i pazienti in dialisi (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Compromissione epatica

Non è richiesto un aggiustamento della dose di Maviret nei pazienti con compromissione epatica lieve (Classe A secondo Child-Pugh). Maviret non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica moderata (Classe B secondo Child-Pugh) ed è controindicato nei pazienti con compromissione epatica severa (Classe C secondo Child-Pugh) (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Pazienti sottoposti a trapianto di fegato

Maviret può essere utilizzato per un minimo di 12 settimane nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato (vedere paragrafo 4.4). Una durata del trattamento pari a 16 settimane deve essere considerata nei pazienti con infezione da genotipo 3 già trattati con peg-IFN + ribavirina +/- sofosbuvir, o sofosbuvir + ribavirina.

Pazienti con co-infezione da HIV-1

Seguire le raccomandazioni posologiche riportate nelle Tabelle 1 e 2. Per le raccomandazioni posologiche relative agli agenti antivirali anti-HIV, vedere paragrafo 4.5.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Maviret nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

I pazienti devono essere istruiti a ingerire le compresse intere, con del cibo e non devono masticare, frantumare o rompere le compresse perché ciò potrebbe alterare la biodisponibilità dei principi attivi (vedere paragrafo 5.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti con compromissione epatica severa (Classe C secondo Child-Pugh) (vedere paragrafi 4.2, 4.4, e 5.2).

Uso concomitante con prodotti contenenti atazanavir, atorvastatina, simvastatina, dabigatran etexilato, prodotti contenenti etinilestradiolo, forti induttori di P-gp e del CYP3A (ad es. rifampicina, carbamazepina, erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), fenobarbitale, fenitoina e primidone) (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Riattivazione del virus dell'epatite B

Casi di riattivazione del virus dell'epatite B (HBV), alcuni dei quali fatali, sono stati segnalati durante o dopo il trattamento con agenti antivirali ad azione diretta. Lo screening per l'HBV deve essere eseguita in tutti i pazienti prima dell'inizio del trattamento. I pazienti con co-infezione HBV/HCV sono a rischio di riattivazione di HBV e devono quindi essere controllati e gestiti in accordo alle attuali linee guida cliniche.

Pazienti sottoposti a trapianto di fegato

La sicurezza e l'efficacia di Maviret in pazienti che hanno subito un trapianto di fegato non sono ancora state valutate. In questa popolazione il trattamento con Maviret in conformità con la posologia raccomandata (vedere paragrafo 4.2) deve essere guidato da una valutazione dei potenziali benefici e rischi per il singolo paziente.

Compromissione epatica

Maviret non è raccomandato nei pazienti con compromissione epatica moderata (Classe B secondo Child-Pugh) ed è controindicato nei pazienti con compromissione epatica severa (Classe C secondo Child-Pugh) (vedere paragrafi 4.2, 4.3 e 5.2).

Pazienti che non hanno risposto a un precedente regime contenente un inibitore di NS5A e/o un inibitore di NS3/4A

Nello studio MAGELLAN-1 sono stati studiati pazienti con infezione da genotipo 1 (e un numero molto limitato con infezione da genotipo 4) con precedente fallimento a regimi che possono conferire resistenza a glecaprevir/pibrentasvir (paragrafo 5.1). Come previsto, il rischio di fallimento è risultato maggiore per i pazienti esposti a entrambe le classi. Non è stato stabilito un algoritmo di resistenza predittivo del rischio di fallimento sulla base della resistenza al basale. Nei pazienti che non hanno risposto al ritrattamento con glecaprevir/pibrentasvir in MAGELLAN-1 è stata osservata una generica resistenza cumulativa a entrambe le classi. Non sono disponibili dati sul ritrattamento per i pazienti

con infezione da genotipi 2, 3, 5 o 6. Maviret non è raccomandato per il ritrattamento di pazienti precedentemente esposti a inibitori di NS3/4A e/o di NS5A.

Interazioni tra medicinali

La co-somministrazione con diversi medicinali non è raccomandata come dettagliato nel paragrafo 4.5.

Lattosio

Maviret contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Potenziale capacità di Maviret di influire su altri medicinali

Glecaprevir e pibrentasvir sono inibitori della P-glicoproteina (P-gp), della proteina di resistenza del cancro al seno (breast cancer resistance protein, BCRP) e del polipeptide trasportatore di anioni organici (OATP) 1B1/3. La co-somministrazione con Maviret potrebbe aumentare le concentrazioni plasmatiche di medicinali che sono substrati di P-gp (ad es. dabigatran etexilato, digossina), BCRP (ad es. rosuvastatina) o OATP1B1/3 (ad es. atorvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina). Vedere la Tabella 3 per le raccomandazioni specifiche sulle interazioni con i substrati sensibili di P-gp, BCRP e OATP1B1/3. Per gli altri substrati di P-gp, BCRP o OATP1B1/3 potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose.

Glecaprevir e pibrentasvir sono deboli inibitori *in vivo* del citocromo P450 (CYP) 3A e uridina glucuronosiltransferasi (UGT) 1A1. Non sono stati osservati aumenti clinicamente significativi dell'esposizione dei substrati sensibili del CYP3A (midazolam, felodipina) o di UGT1A1 (raltegravir) quando somministrati con Maviret.

Sia glecaprevir sia pibrentasvir inibiscono *in vitro* la pompa di esportazione dei sali biliari (bile salt export pump, BSEP).

Non è attesa un'inibizione significativa di CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A6, UGT1A9, UGT1A4, UGT2B7, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 o MATE2K.

Pazienti trattati con antagonisti della vitamina K

Poiché la funzionalità epatica può cambiare durante il trattamento con Maviret, si raccomanda un attento monitoraggio dei valori di Rapporto internazionale normalizzato (International Normalized Ratio, INR).

Potenziale capacità di altri medicinali di influire su Maviret

Uso con forti induttori di P-gp/CYP3A

I medicinali che sono forti induttori di P-gp e del CYP3A (ad es. rifampicina, carbamazepina, erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*), fenobarbitale, fenitoina e primidone) potrebbero diminuire significativamente le concentrazioni plasmatiche di glecaprevir o pibrentasvir e possono determinare una riduzione dell'effetto terapeutico di Maviret o perdita di risposta virologica. La co-somministrazione di tali medicinali con Maviret è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

La co-somministrazione di Maviret con medicinali che sono moderati induttori di P-gp/CYP3A (ad es. oxcarbazepina, eslicarbazepina, lumacaftor, crizotinib) potrebbe diminuire le concentrazioni plasmatiche di glecaprevir e pibrentasvir. La co-somministrazione di induttori moderati non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

Glecaprevir e pibrentasvir sono substrati dei trasportatori di efflusso P-gp e/o BCRP. Glecaprevir è anche un substrato dei trasportatori della captazione epatica OATP1B1/3. La co-somministrazione di Maviret con medicinali che inibiscono P-gp e BCRP (ad es. ciclosporina, cobicistat, dronedarone, itraconazolo, ketoconazolo, ritonavir) può rallentare l'eliminazione di glecaprevir e pibrentasvir, aumentando quindi l'esposizione plasmatica degli antivirali. I medicinali che inibiscono OATP1B1/3 (ad es. elvitegravir, ciclosporina, darunavir, lopinavir) aumentano le concentrazioni sistemiche di glecaprevir.

Interazioni farmacologiche note e altre potenziali interazioni

La Tabella 3 riporta il rapporto medio dei minimi quadrati (intervallo di confidenza 90%) dell'effetto sulla concentrazione di Maviret e di alcuni medicinali concomitanti comuni. La direzione della freccia indica la direzione del cambiamento delle esposizioni (C_{max} , AUC e C_{min}) in glecaprevir, pibrentasvir, e del medicinale co-somministrato (\uparrow = aumento (più del 25%), \downarrow = riduzione (più del 20%), \leftrightarrow = nessuna modifica (pari o inferiore alla riduzione del 20% o all'aumento del 25%). Non si tratta di un elenco esaustivo.

Tabella 3: Interazioni tra Maviret e altri medicinali

Medicinale in base alle aree terapeutiche/ possibile meccanismo di interazione	Effetto sui livelli del medicinale	C_{max}	AUC	C_{min}	Commenti clinici
ANTAGONISTI DEL RECETTORE DELL'ANGIOTENSINA-II					
Losartan 50 mg dose singola	\uparrow losartan	2,51 (2,00; 3,15)	1,56 (1,28; 1,89)	--	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
	\uparrow losartan acido carbossilico	2,18 (1,88; 2,53)	1,14 (1,04; 1,25)	--	
Valsartan 80 mg dose singola (Inibizione di OATP1B1/3)	\uparrow valsartan	1,36 (1,17; 1,58)	1,31 (1,16; 1,49)	--	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
ANTIARITMICI					
Digossina 0,5 mg dose singola (Inibizione di P-gp)	\uparrow digoxin	1,72 (1,45; 2,04)	1,48 (1,40; 1,57)	--	Si raccomanda cautela e monitoraggio della concentrazione terapeutica della digossina.
ANTICOAGULANTI					
Dabigatran etexilato 150 mg dose singola (Inibizione di P-gp)	\uparrow dabigatran	2,05 (1,72; 2,44)	2,38 (2,11; 2,70)	--	La co-somministrazione è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
ANTICONVULSIVANTI					
Carbamazepina 200 mg due volte al giorno (Induzione di P-gp/CYP3A)	\downarrow glecaprevir	0,33 (0,27; 0,41)	0,34 (0,28; 0,40)	--	La co-somministrazione può determinare una riduzione dell'effetto terapeutico di Maviret ed è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
	\downarrow pibrentasvir	0,50 (0,42; 0,59)	0,49 (0,43; 0,55)	--	
Fenitoina, fenobarbitale, primidone	Non studiato. Atteso: \downarrow glecaprevir e \downarrow pibrentasvir				

ANTIMICOBATTERICI					
Rifampicina 600 mg dose singola (Inibizione di OATP1B1/3)	↑ glecaprevir	6,52 (5,06; 8,41)	8,55 (7,01; 10,4)	--	La co-somministrazione è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Rifampicina 600 mg una volta al giorno ^a (Induzione di P-gp/BCRP/CYP3A)	↓ glecaprevir	0,14 (0,11; 0,19)	0,12 (0,09; 0,15)	--	
	↓ pibrentasvir	0,17 (0,14; 0,20)	0,13 (0,11; 0,15)	--	
PRODOTTI CONTENENTI ETINILESTRADIOLO					
Etinilestradiolo (EE)/Norgestimato 35 µg/250 µg una volta al giorno	↑ EE	1,31 (1,24; 1,38)	1,28 (1,23; 1,32)	1,38 (1,25; 1,52)	La co-somministrazione di Maviret con prodotti contenenti etinilestradiolo è controindicata a causa del rischio di aumento di ALT (vedere sezione 4.3). Non è richiesto alcun aggiustamento della dose con levonorgestrel, noretindrone o norgestimato come contraccettivi progestinici.
	↑ norelgestromina	↔	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 una volta al giorno	↑ 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)	
PRODOTTI ERBORITICI					
Erba di San Giovanni (<i>Hypericum perforatum</i>) (Induzione di P-gp/CYP3A)	Non studiato. Atteso: ↓ glecaprevir e ↓ pibrentasvir				La co-somministrazione può determinare una riduzione dell'effetto terapeutico di Maviret ed è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
AGENTI ANTIVIRALI PER L'HIV					
Atazanavir + ritonavir 300/100 mg una volta al giorno ^b	↑ glecaprevir	≥4,06 (3,15; 5,23)	≥6,53 (5,24; 8,14)	≥14,3 (9,85; 20,7)	La co-somministrazione con atazanavir è controindicata a causa del rischio di aumento di ALT (vedere sezione 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 una volta al giorno	↑ glecaprevir	3,09 (2,26; 4,20)	4,97 (3,62; 6,84)	8,24 (4,40; 15,4)	La co-somministrazione con darunavir non è raccomandata.
	↔ pibrentasvir	↔	↔	1,66 (1,25; 2,21)	
Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato 600/200/300 mg una volta al giorno	↑ tenofovir	↔	1,29 (1,23; 1,35)	1,38 (1,31; 1,46)	La co-somministrazione con efavirenz può determinare una riduzione dell'effetto
	L'effetto di efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato su glecaprevir e pibrentasvir non è stato direttamente quantificato in questo studio, ma le esposizioni di glecaprevir e pibrentasvir erano significativamente inferiori rispetto ai				

	controlli storici				terapeutico di Maviret e non è raccomandata. Non sono previste interazioni clinicamente significative con tenofovir disoproxil fumarato.
Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabina/ tenofovir alafenamide (inibizione di P-gp, BCRPP e OATP da parte di cobicistat, inibizione di OATP da parte di elvitegravir)	↔ tenofovir	↔	↔	↔	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
	↑ glecaprevir	2,50 (2,08; 3,00)	3,05 (2,55; 3,64)	4,58 (3,15; 6,65)	
	↑ pibrentasvir	↔	1,57 (1,39; 1,76)	1,89 (1,63; 2,19)	
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg una volta al giorno	↑ glecaprevir	2,55 (1,84; 3,52)	4,38 (3,02; 6,36)	18,6 (10,4; 33,5)	La co-somministrazione non è raccomandata.
	↑ pibrentasvir	1,40 (1,17; 1,67)	2,46 (2,07; 2,92)	5,24 (4,18; 6,58)	
Raltegravir 400 mg due volte al giorno (Inibizione di UGT1A1)	↑ raltegravir	1,34 (0,89; 1,98)	1,47 (1,15; 1,87)	2,64 (1,42; 4,91)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
AGENTI ANTIVIRALI PER L'HCV					
Sofosbuvir 400 mg dose singola (Inibizione di P-gp/BCRP)	↑ sofosbuvir	1,66 (1,23; 2,22)	2,25 (1,86; 2,72)	--	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
	↑ GS-331007	↔	↔	1,85 (1,67; 2,04)	
	↔ glecaprevir	↔	↔	↔	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	↔	
INIBITORI DELLA HMG-COA REDUTTASI					
Atorvastatina 10 mg una volta al giorno (Inibizione di OATP1B1/3, P-gp, BCRP, CYP3A)	↑ atorvastatina	22,0 (16,4; 29,5)	8,28 (6,06; 11,3)	--	La co-somministrazione con atorvastatina e simvastatina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
Simvastatina 5 mg una volta al giorno (Inibizione di OATP1B1/3, P-gp, BCRP)	↑ simvastatina	1,99 (1,60; 2,48)	2,32 (1,93; 2,79)	--	
	↑ simvastatina acida	10,7 (7,88; 14,6)	4,48 (3,11; 6,46)	--	
Lovastatina 10 mg una volta al giorno (Inibizione di OATP1B1/3, P-gp, BCRP)	↑ lovastatina	↔	1,70 (1,40; 2,06)	--	La co-somministrazione non è raccomandata. Se utilizzata, la lovastatina non deve superare la dose di 20 mg al
	↑ lovastatina acida	5,73 (4,65; 7,07)	4,10 (3,45; 4,87)	--	

					giorno e i pazienti devono essere monitorati.
Pravastatina 10 mg una volta al giorno (Inibizione di OATP1B1/3)	↑ pravastatina	2,23 (1,87; 2,65)	2,30 (1,91; 2,76)	--	Si raccomanda cautela. La dose di pravastatina non deve superare i 20 mg al giorno, mentre la dose di rosuvastatina non deve superare i 5 mg al giorno.
Rosuvastatina 5 mg una volta al giorno (Inibizione di OATP1B1/3, BCRP)	↑ rosuvastatina	5,62 (4,80; 6,59)	2,15 (1,88; 2,46)	--	
Fluvastatina, Pitavastatina	Non studiato. Atteso: ↑ fluvastatina e ↑ pitavastatina				Interazioni con fluvastatina e pitavastatina sono possibili, si raccomanda cautela durante la combinazione. Si raccomanda una dose bassa di statina all'inizio del trattamento con DAA.
IMMUNOSOPPRESSORI					
Ciclosporina 100 mg dose singola	↑ glecaprevir ^c	1,30 (0,95; 1,78)	1,37 (1,13; 1,66)	1,34 (1,12; 1,60)	Maviret non è raccomandato in pazienti che richiedono dosi stabili di ciclosporina >100 mg al giorno. Se la combinazione è inevitabile, l'uso può essere considerato se il beneficio è superiore al rischio, con un attento monitoraggio clinico.
	↑ pibrentasvir	↔	↔	1,26 (1,15; 1,37)	
Ciclosporina 400 mg dose singola	↑ glecaprevir	4,51 (3,63; 6,05)	5,08 (4,11; 6,29)	--	
	↑ pibrentasvir	↔	1,93 (1,78; 2,09)	--	
Tacrolimus 1 mg dose singola (Inibizione di CYP3A4 e P-gp)	↑ tacrolimus	1,50 (1,24; 1,82)	1,45 (1,24; 1,70)	--	La combinazione di Maviret e tacrolimus deve essere utilizzata con cautela. È previsto un aumento dell'esposizione a tacrolimus. Si raccomandano, pertanto, il monitoraggio terapeutico di tacrolimus e gli opportuni aggiustamenti della dose di tacrolimus.
	↔ glecaprevir	↔	↔	↔	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	↔	

INIBITORI DELLA POMPA PROTONICA					
Omeprazolo 20 mg una volta al giorno (Aumento del valore del pH gastrico)	↓ glecaprevir	0,78 (0,60; 1,00)	0,71 (0,58; 0,86)	--	La co- somministrazione di Maviret con omeprazolo 40 mg una volta al giorno può determinare una riduzione dell'effetto terapeutico e non è raccomandata.
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Omeprazolo 40 mg una volta al giorno (1 ora prima di fare colazione)	↓ glecaprevir	0,36 (0,21; 0,59)	0,49 (0,35; 0,68)	--	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Omeprazolo 40 mg una volta al giorno (la sera lontano dai pasti)	↓ glecaprevir	0,54 (0,44; 0,65)	0,51 (0,45; 0,59)	--	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
ANTAGONISTI DELLA VITAMINA K					
Antagonisti della vitamina K	Non studiato.				Si raccomanda un attento monitoraggio di INR con tutti gli antagonisti della vitamina K. Ciò è dovuto ad alterazioni della funzionalità epatica durante il trattamento con Maviret.

DAA = antivirale ad azione diretta

- Effetto di rifampicina su glecaprevir e pibrentasvir 24 ore dopo la dose finale di rifampicina.
- È riportato l'effetto di atazanavir e ritonavir sulla prima dose di glecaprevir e pibrentasvir.
- I pazienti con infezione da HCV sottoposti a trapianto trattati con una dose di ciclosporina pari o inferiore a 100 mg al giorno hanno presentato concentrazioni di glecaprevir 4 volte superiori rispetto ai pazienti non trattati con ciclosporina.

Ulteriori studi di interazione farmacologica sono stati effettuati con i seguenti medicinali senza evidenziare interazioni clinicamente significative con Maviret: abacavir, amlodipina, buprenorfina, caffeina, destrometorfano, dolutegravir, emtricitabina, felodipina, lamivudina, lamotrigina, metadone, midazolam, naloxone, noretindrone o altri contraccettivi a base di soli progestinici, rilpivirina, tenofovir alafenamide e tolbutamide.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di glecaprevir o pibrentasvir in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato (meno di 300 esiti delle gravidanze).

Gli studi su ratti/topi con glecaprevir o pibrentasvir non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva. La tossicità materna associata alla perdita embrio-fetale è stata osservata nel coniglio con glecaprevir ed ha precluso la valutazione di glecaprevir alle esposizioni cliniche in queste specie (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, l'uso di Maviret non è raccomandato durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se glecaprevir o pibrentasvir siano escreti nel latte materno. I dati farmacocinetici negli animali hanno dimostrato l'escrezione di glecaprevir e pibrentasvir nel latte materno (per dettagli vedere paragrafo 5.3). Un rischio per il lattante non può essere escluso. Si deve decidere se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Maviret tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili dati sugli effetti di glecaprevir e/o pibrentasvir sulla fertilità umana. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi di glecaprevir o pibrentasvir sulla fertilità a esposizioni superiori rispetto alle esposizioni negli esseri umani alla dose raccomandata (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Maviret non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

La valutazione della sicurezza di Maviret nei soggetti con malattia epatica compensata (con o senza cirrosi) trattati per 8, 12 o 16 settimane è stata basata su studi di Fase 2 e 3, in cui sono stati valutati circa 2.300 soggetti. Le reazioni avverse più comunemente segnalate (incidenza $\geq 10\%$) sono state mal di testa e affaticamento. Meno dello 0,1% dei soggetti trattati con Maviret ha avuto reazioni avverse gravi (attacco ischemico transitorio). La percentuale di soggetti trattati con Maviret che hanno interrotto permanentemente il trattamento a causa di reazioni avverse è stata dello 0,1%. Il tipo e la gravità delle reazioni avverse in soggetti con cirrosi erano generalmente paragonabili a quelli osservati nei soggetti senza cirrosi.

Tabella delle reazioni avverse

Nei pazienti trattati con Maviret sono state identificate le seguenti reazioni avverse. Le reazioni avverse sono elencate di seguito secondo la classificazione per sistemi e organi e frequenza. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) o molto raro ($< 1/10.000$).

Tabella 4: Reazioni avverse identificate con Maviret

Frequenza	Reazioni avverse
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
Molto comune	mal di testa
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
Comune	diarrea, nausea
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	
Molto comune	affaticamento
Comune	astenia

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni avverse nei soggetti con compromissione renale severa compresi i soggetti in dialisi

La sicurezza di Maviret in soggetti con malattia renale cronica (Stadio 4 o Stadio 5 compresi i soggetti in dialisi) e infezione cronica da HCV genotipo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 con malattia epatica compensata (con o senza cirrosi) è stata valutata in 104 soggetti (EXPEDITION-4). Le reazioni avverse più comuni nei soggetti con compromissione renale severa sono state prurito (17%) e affaticamento (12%).

Aumenti dei valori di bilirubina sierica

Aumenti della bilirubina totale di almeno 2 volte il limite superiore del valore normale (upper limit normal, ULN) sono stati osservati nell'1,3% dei soggetti ed erano correlati all'inibizione glecaprevir-mediata dei trasportatori e del metabolismo della bilirubina. Gli aumenti di bilirubina sono stati asintomatici, transitori e solitamente si sono manifestati precocemente durante il trattamento. Gli aumenti di bilirubina erano prevalentemente indiretti e non associati ad aumenti di ALT. L'iperbilirubinemia diretta è stata segnalata nello 0,3% dei soggetti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Le massime dosi documentate somministrate a volontari sani sono di 1.200 mg una volta al giorno per 7 giorni per glecaprevir e 600 mg una volta al giorno per 10 giorni per pibrentasvir. Aumenti asintomatici della ALT sierica (>5x ULN) sono stati osservati in 1 di 70 soggetti sani dopo dosi multiple di glecaprevir (700 mg o 800 mg) una volta al giorno per ≥ 7 giorni. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere monitorato per rilevare eventuali segni e sintomi di tossicità (vedere paragrafo 4.8). Deve essere iniziato immediatamente un adeguato trattamento sintomatico. Glecaprevir e pibrentasvir non vengono rimossi in maniera significativa mediante emodialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antivirale ad azione diretta, codice ATC: **non ancora assegnato**

Meccanismo d'azione

Maviret è una combinazione a dose fissa di due agenti antivirali ad azione diretta pan-genotipici, glecaprevir (inibitore della proteasi NS3/4A) e pibrentasvir (inibitore di NS5A), che mirano a più fasi del ciclo di vita virale dell'HCV.

Glecaprevir

Glecaprevir è un inibitore pan-genotipico della proteasi NS3/4A dell'HCV, necessario per il clivaggio proteolitico della poliproteina codificata dall'HCV (nelle forme mature delle proteine NS3, NS4A, NS4B, NS5A, e NS5B) ed essenziale per la replicazione virale.

Pibrentasvir

Pibrentasvir è un inibitore pan-genotipico di NS5A HCV, che è essenziale per la replicazione dell'RNA virale e l'assemblaggio dei virioni. Il meccanismo d'azione di pibrentasvir è stato caratterizzato sulla base dell'attività antivirale in coltura cellulare e degli studi di mappatura della resistenza al farmaco.

Attività antivirale

Nella Tabella 5 sono elencati i valori EC_{50} di glecaprevir e pibrentasvir verso i repliconi completi o chimerici che codificano NS3 o NS5A da ceppi di laboratorio.

Tabella 5. Attività di glecaprevir e pibrentasvir verso le linee cellulari del replicone dei genotipi 1-6 di HCV

Sottotipo HCV	Glecaprevir EC ₅₀ , nM	Pibrentasvir EC ₅₀ , nM
1a	0,85	0,0018
1b	0,94	0,0043
2a	2,2	0,0023
2b	4,6	0,0019
3a	1,9	0,0021
4a	2,8	0,0019
5a	ND	0,0014
6a	0,86	0,0028

ND = non disponibile

L'attività *in vitro* di glecaprevir è stata studiata anche in un test biochimico, con valori dell'IC₅₀ analogamente bassi tra i genotipi.

Nella Tabella 6 sono elencati i valori EC₅₀ di glecaprevir e pibrentasvir verso repliconi chimerici che codificano NS3 o NS5A da isolati clinici.

Tabella 6. Attività di glecaprevir e pibrentasvir verso repliconi transitori contenenti NS3 o NS5A da isolati clinici dei genotipi 1-6 dell'HCV

Sottotipo HCV	Glecaprevir		Pibrentasvir	
	Numero di isolati clinici	Mediana dei valori EC ₅₀ , nM (intervallo)	Numero di isolati clinici	Mediana dei valori EC ₅₀ , nM (intervallo)
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	ND	ND	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	ND	ND	3	0,0007 (0,0006 – 0,0010)
6e	ND	ND	1	0,0008
6p	ND	ND	1	0,0005

ND = non disponibile

Resistenza

In coltura cellulare

Le sostituzioni di aminoacidi in NS3 o in NS5A selezionate in coltura cellulare o importanti per la classe degli inibitori sono state fenotipicamente caratterizzate nei repliconi.

Le sostituzioni importanti per la classe degli inibitori della proteasi dell'HCV nelle posizioni 36, 43, 54, 55, 56, 155, 166 o 170 in NS3 non hanno avuto alcun impatto sull'attività di glecaprevir. Le sostituzioni nella posizione dell'aminoacido 168 in NS3 non hanno avuto alcun impatto sul genotipo 2, mentre alcune sostituzioni nella posizione 168 hanno ridotto la suscettibilità di glecaprevir fino a 55 volte (genotipi 1, 3, 4) o hanno diminuito la suscettibilità >100 volte (genotipo 6). Alcune sostituzioni nella posizione 156 hanno ridotto la suscettibilità a glecaprevir (genotipi da 1 a 4) di >100 volte. Le

sostituzioni nella posizione dell'aminoacido 80 non hanno ridotto la suscettibilità a glecaprevir ad eccezione di Q80R per il genotipo 3a, che ha ridotto la suscettibilità a glecaprevir di 21 volte.

Importanti sostituzioni singole per la classe di inibitori di NS5A nelle posizioni 24, 28, 30, 31, 58, 92 o 93 in NS5A nei genotipi 1-6 non hanno avuto alcun impatto sulle attività di pibrentasvir. Nello specifico, nel genotipo 3a, A30K o Y93H non hanno avuto alcun impatto sull'attività di pibrentasvir. Alcune combinazioni di sostituzioni nei genotipi 1a e 3a (compresi A30K+Y93H nel genotipo 3a) hanno evidenziato riduzioni della suscettibilità a pibrentasvir.

Negli studi clinici

Studi su soggetti naïve al trattamento e su soggetti già trattati con peginterferone (pegIFN), ribavirina (RBV) e/o sofosbuvir con o senza cirrosi

Ventidue dei circa 2.300 soggetti trattati con Maviret per 8, 12, o 16 settimane in studi clinici di Fase 2 e 3 hanno manifestato fallimento virologico (2 con infezione da genotipo 1, 2 con infezione da genotipo 2, 18 con infezione da genotipo 3).

Tra i 2 soggetti con infezione da genotipo 1 che hanno manifestato fallimento virologico, uno ha mostrato sostituzioni emergenti dal trattamento A156V in NS3 e Q30R/L31M/ H58D in NS5A, e uno ha mostrato Q30R/ H58D (mentre Y93N era presente al basale e dopo il trattamento) in NS5A.

Tra i 2 soggetti con infezione da genotipo 2, non sono state osservate sostituzioni emergenti dal trattamento in NS3 o in NS5A (il polimorfismo M31 in NS5A era presente al basale e dopo il trattamento in entrambi i soggetti).

Tra i 18 soggetti con infezione da genotipo 3 trattati con Maviret per 8, 12, o 16 settimane che hanno manifestato fallimento virologico, sono state osservate sostituzioni in NS3 emergenti dal trattamento, Y56H/N, Q80K/R, A156G o Q168L/R in 11 soggetti. A166S o Q168R erano presenti al basale e dopo il trattamento in 5 soggetti. Sostituzioni NS5A emergenti dal trattamento M28G, A30G/K, L31F, P58T o Y93H sono state osservate in 16 soggetti e 13 soggetti avevano A30K (n=9) o Y93H (n=5) al basale e dopo il trattamento.

Studi condotti su soggetti con o senza cirrosi compensata che sono stati già trattati con inibitori della proteasi NS3/4A e/o NS5A

Dieci dei 113 soggetti trattati con Maviret nello studio MAGELLAN-1 per 12 o 16 settimane hanno manifestato fallimento virologico.

Tra i 10 soggetti con infezione da genotipo 1 con fallimento virologico, sono state osservate sostituzioni NS3 emergenti dal trattamento V36A/ M, R155K/T, A156G/ T/ V o D168A/T in 7 soggetti. Cinque (5) dei 10 soggetti avevano combinazioni di V36M, Y56H, R155K/T o D168A/E in NS3 al basale e dopo il trattamento. Tutti i soggetti con fallimento virologico e infezione da genotipo 1 hanno manifestato una o più sostituzioni NS5A L/M28M/T/V, Q30E/G/H/K/L/R, L31M, delezione di P32, H58C/D o Y93H al basale, con sostituzioni NS5A emergenti dal trattamento aggiuntive M28A/G, P29Q/R, Q30K, H58D o Y93H osservate in 7 dei soggetti al momento del rilevamento del fallimento virologico.

Effetto dei polimorfismi al basale degli aminoacidi HCV sulla risposta al trattamento

E' stata condotta un'analisi dei dati aggregati di soggetti naïve al trattamento e di soggetti già trattati con interferone pegilato, ribavirina e/o sofosbuvir che hanno ricevuto Maviret in studi clinici di Fase 2 e di Fase 3 per esplorare l'associazione tra i polimorfismi al basale e l'esito del trattamento e per descrivere sostituzioni osservate in seguito a fallimento virologico. Sono stati valutati i polimorfismi al basale relativi a una sequenza di riferimento sottotipo-specifico nelle posizioni aminoacidiche 155, 156, e 168 in NS3 e 24, 28, 30, 31, 58, 92, e 93 in NS5A a una soglia di rilevamento del 15%, mediante sequenziamento di nuova generazione. I polimorfismi al basale in NS3 sono stati rilevati rispettivamente nell'1,1% (9/845), 0,8% (3/398), 1,6% (10/613), 1,2% (2/164), 41,9% (13/31) e 2,9% (1/34) dei soggetti con infezione da HCV genotipo 1, 2, 3, 4, 5, e 6. I polimorfismi al basale in NS5A

sono stati rilevati, rispettivamente nel 26,8% (225/841), 79,8% (331/415), 22,1% (136/615), 49,7% (80/161), 12,9% (4/31) e 54,1% (20/37) dei soggetti con infezione da HCV genotipo 1, 2, 3, 4, 5, e 6.

Genotipo 1, 2, 4, 5 e 6: I polimorfismi al basale nei genotipi 1, 2, 4, 5 e 6 non hanno avuto alcun impatto sull'esito del trattamento.

Genotipo 3: Per i soggetti che hanno ricevuto il regime raccomandato (n=309), i polimorfismi al basale in NS5A (incluso Y93H) o in NS3 non hanno avuto un impatto rilevante sugli esiti del trattamento. Tutti i soggetti (15/15) con Y93H e il 75% dei soggetti (15/20) con A30K in NS5A al basale hanno ottenuto SVR12. La prevalenza complessiva di A30K e Y93H al basale era rispettivamente del 6,5% e del 4,9%. La capacità di valutare l'impatto dei polimorfismi al basale in NS5A è stata limitata tra i soggetti naïve al trattamento con cirrosi e i soggetti già trattati a causa della bassa prevalenza di A30K (1,6%, 2/128) o Y93H (3,9%, 5/128).

Resistenza crociata

I dati *in vitro* indicano che la maggior parte delle sostituzioni associate a resistenza in NS5A alle posizioni degli aminoacidi 24, 28, 30, 31, 58, 92, o 93 che conferiscono resistenza a ombitasvir, daclatasvir, ledipasvir, elbasvir, o velpatasvir, è rimasta suscettibile a pibrentasvir. Alcune combinazioni di sostituzioni NS5A in tali posizioni hanno evidenziato riduzioni della suscettibilità a pibrentasvir. Glecaprevir è stato pienamente attivo contro le sostituzioni associate a resistenza in NS5A, mentre pibrentasvir è stato pienamente attivo contro le sostituzioni associate a resistenza in NS3. Sia glecaprevir che pibrentasvir sono stati completamente attivi contro sostituzioni associate a resistenza agli inibitori nucleotidici e non nucleotidici di NS5B.

Efficacia e sicurezza cliniche

Nella Tabella 7 sono riassunti gli studi clinici condotti con Maviret in soggetti con infezione HCV genotipo 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

Tabella 7: Studi clinici condotti con Maviret in soggetti con infezione da HCV genotipo 1, 2, 3, 4, 5 o 6

Genotipo (GT)	Studio clinico	Sintesi del disegno dello studio
Soggetti TN e TE senza cirrosi		
GT1	ENDURANCE-1*	Maviret per 8 settimane (n=351) o 12 settimane (n=352)
	SURVEYOR-1	Maviret per 8 settimane (n=34)
GT2	ENDURANCE-2	Maviret (n=202) o placebo (n=100) per 12 settimane
	SURVEYOR-2	Maviret per 8 settimane (n=199) o 12 settimane (n=25)
GT3	ENDURANCE-3	Maviret per 8 settimane (n=157) o 12 settimane (n=233) Sofosbuvir + daclatasvir per 12 settimane (n=115)
	SURVEYOR-2	Maviret per 8 settimane (solo soggetti TN, n=29) o 12 settimane (n=76) o 16 settimane (solo soggetti TE, n=22)
GT4, 5, 6	ENDURANCE-4	Maviret per 12 settimane (n=121)
	SURVEYOR-1	Maviret per 12 settimane (n=32)
	SURVEYOR-2	Maviret per 8 settimane (n=58)
Soggetti TN e TE con cirrosi		
GT1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION-1	Maviret per 12 settimane (n=146)
GT3	SURVEYOR-2	Maviret per 12 settimane (solo soggetti TN, n=64) o 16 settimane (solo soggetti TE, n=51)
Soggetti affetti da CKD di stadio 4 e 5, con o senza cirrosi		
GT1-6	EXPEDITION-4	Maviret per 12 settimane (n=104)
Soggetti già trattati con inibitore di NS5A e/o inibitore della proteasi con o senza cirrosi		
GT1, 4	MAGELLAN-1	Maviret per 12 settimane (n=66) o 16 settimane (n=47)

TN=naïve al trattamento, TE= già trattato (include un trattamento precedente che comprendeva pegIFN (o IFN), e/o RBV e/o sofosbuvir), PI=Protease Inhibitor (inibitore della proteasi), CKD=chronic kidney disease (malattia renale cronica)

* Includeva 33 soggetti co-infettati da HIV-1

I valori sierici dell'HCV RNA sono stati misurati durante gli studi clinici mediante il test HCV AmpliPrep/COBAS Taqman (versione 2.0) della Roche COBAS con un limite inferiore di quantificazione (Lower Limit of Quantification, LLOQ) di 15 UI/ml (fatta eccezione per SURVEYOR-1 e SURVEYOR-2 che hanno utilizzato il test Roche COBAS TaqMan real-time reverse transcriptase-PCR (RT-PCR) v. 2.0 con un LLOQ di 25 UI/ml). La risposta virologica sostenuta (SVR12), definita come HCV RNA inferiore all'LLOQ a 12 settimane dopo la fine del trattamento, era l'endpoint primario usato in tutti gli studi per determinare il tasso di cura dell'HCV.

Studi clinici in soggetti naïve al trattamento o già trattati, con o senza cirrosi

Dei 2.256 soggetti con malattia epatica compensata (con o senza cirrosi) trattati, che erano naïve al trattamento o già trattati con combinazioni di peginterferone, ribavirina e/o sofosbuvir, l'età mediana era di 54 anni (intervallo: 19-88); il 72,7% era naïve al trattamento, il 27,3% era stato già trattato con una combinazione contenente sofosbuvir, ribavirina e/o peginterferone; il 38,9% aveva un'infezione da HCV genotipo 1; il 21,1% aveva un'infezione da HCV genotipo 2; il 28,5% aveva un'infezione da HCV genotipo 3; il 7,9% aveva un'infezione da HCV genotipo 4; il 3,5% aveva un'infezione da HCV genotipo 5-6; il 13,9% aveva ≥ 65 anni; il 54,8% era di sesso maschile; il 5,5% era di razza nera; il 12,5% aveva la cirrosi; il 4,6% presentava compromissione renale severa o malattia renale allo stadio terminale; il 20,3% aveva un indice di massa corporea di almeno 30 kg per m²; il livello di HCV RNA al basale mediano era 6,2 log₁₀ UI/ml.

Tabella 8: SVR12 in soggetti naïve al trattamento e già trattati¹ con peginterferone, ribavirina e/o sofosbuvir (PRS) con infezione da genotipo 1, 2, 4, 5 e 6 che hanno ricevuto il trattamento per la durata raccomandata (dati aggregati da ENDURANCE-1, -2, -4, SURVEYOR-1, -2 ed EXPEDITION-1 e -4)

	Genotipo 1 ²	Genotipo 2	Genotipo 4	Genotipo 5	Genotipo 6
SVR12 in soggetti senza cirrosi					
8 settimane	99,0% (383/387)	98,0% (193/197)	93,5% (43/46)	100% (2/2)	90,0% (9/10)
Esito per i soggetti senza SVR12					
FV durante il trattamento	0,3% (1/387)	0% (0/197)	0% (0/46)	0% (0/2)	0% (0/10)
Recidiva ³	0% (0/384)	1,0% (2/195)	0% (0/45)	0% (0/2)	0% (0/10)
Altro ⁴	0,8% (3/387)	1,0% (2/197)	6,5% (3/46)	0% (0/2)	10% (1/10)
SVR12 in soggetti con cirrosi					
12 settimane	97,0% (98/101)	100% (35/35)	100% (20/20)	100% (2/2)	100% (7/7)
Esito per i soggetti senza SVR12					
FV durante il trattamento	0% (0/101)	0% (0/35)	0% (0/20)	0% (0/2)	0% (0/7)
Recidiva ³	1,0% (1/98)	0% (0/35)	0% (0/19)	0% (0/2)	0% (0/7)
Altro ⁴	2,0% (2/101)	0% (0/35)	0% (0/20)	0% (0/2)	0% (0/7)

FV: fallimento virologico

1. La percentuale di soggetti precedentemente trattati con PRS è pari al 35%, 14%, 23%, 0% e 18% per i genotipi 1, 2, 4, 5, e 6, rispettivamente. Nessuno dei soggetti con GT5 erano TE-PRS e 3 soggetti con GT6 erano TE-PRS.
2. Include 15 soggetti co-infettati da HIV-1 (trattati per 8 settimane).
3. La recidiva è definita come HCV RNA \geq LLOQ dopo la risposta di fine trattamento tra coloro che hanno completato il trattamento.
4. Include i soggetti che hanno interrotto il trattamento a causa di evento avverso, non hanno completato il follow-up o si sono ritirati.

Dei soggetti con infezione da genotipo 1, 2, 4, 5, o 6 con malattia renale in stadio terminale arruolati nello studio EXPEDITION-4, il 97,8% (91/93) ha ottenuto una SVR12 con nessun fallimento virologico.

Soggetti con infezione da genotipo 3

L'efficacia di Maviret in soggetti naïve al trattamento o già trattati con combinazioni di peginterferone, ribavirina e/o sofosbuvir con infezione cronica da virus dell'epatite C cronica da genotipo 3, è stata dimostrata negli studi clinici ENDURANCE-3 (soggetti naïve al trattamento senza cirrosi) e SURVEYOR-2 Parte 3 (soggetti con e senza cirrosi e/o già trattati).

Lo studio ENDURANCE-3 era parzialmente randomizzato, in aperto, con controllo attivo condotto su soggetti naïve al trattamento. I soggetti sono stati randomizzati (2:1) a Maviret per 12 settimane o alla combinazione di sofosbuvir e daclatasvir per 12 settimane; successivamente lo studio ha incluso un terzo braccio (che era non randomizzato) con Maviret per 8 settimane. SURVEYOR-2 Parte 3 era uno studio in aperto in cui soggetti non-cirrotici già trattati sono stati randomizzati a 12 o 16 settimane di trattamento; inoltre, lo studio valutava l'efficacia di Maviret in soggetti con cirrosi compensata e infezione da genotipo 3 in due bracci di trattamento della durata di 12 settimane (solo soggetti naïve al trattamento) e 16 settimane (solo soggetti già trattati). Tra i soggetti già trattati, il 46% (42/91) non aveva risposto a un precedente regime contenente sofosbuvir.

Tabella 9: SVR12 nei soggetti naïve al trattamento, con infezione da genotipo 3 senza cirrosi (ENDURANCE-3)

SVR	Maviret 8 settimane N=157	Maviret 12 settimane N=233	SOF+DCV 12 settimane N=115
	94,9% (149/157)	95,3% (222/233)	96,5% (111/115)
	Differenza di trattamento -1,2%; IC 95% (-5,6% a 3,1%)		
	Differenza di trattamento -0,4%; IC 97,5% (-5,4% a 4,6%)		
Esito per i soggetti senza SVR12			
FV durante il trattamento	0,6% (1/157)	0,4% (1/233)	0% (0/115)
Recidiva ¹	3,3% (5/150)	1,4% (3/222)	0,9% (1/114)
Altro ²	1,3% (2/157)	3,0% (7/233)	2,6% (3/115)

¹ Una recidiva è definita come HCV RNA \geq LLOQ dopo risposta di fine trattamento tra coloro che hanno completato il trattamento.

² Include i soggetti che hanno interrotto il trattamento a causa di evento avverso, non hanno completato il follow-up o si sono ritirati.

In un'analisi per dati aggregati di pazienti naïve al trattamento senza cirrosi (inclusi i dati di fase 2 e 3) dove la SVR12 è stata valutata in base alla presenza di A30K al basale, un tasso di SVR12 minore è stato raggiunto in pazienti con A30K trattati per 8 settimane rispetto a quelli trattati per 12 settimane [78% (14/18) vs 93% (13/14)].

Tabella 10: SVR12 nei soggetti con infezione da genotipo 3 con o senza cirrosi che hanno ricevuto il trattamento per la durata raccomandata (SURVEYOR-2 Parte 3)

	Naïve al trattamento con cirrosi	Già trattati, con o senza cirrosi
	Maviret 12 settimane (N=40)	Maviret 16 settimane (N=69)
SVR	97,5% (39/40)	95,7% (66/69)
Esito per i soggetti senza SVR12		
FV durante il trattamento	0% (0/40)	1,4% (1/69)
Recidiva ¹	0% (0/39)	2,9% (2/68)
Altro ²	2,5% (1/40)	0% (0/69)
SVR in base allo stato della cirrosi		
Senza cirrosi	ND	95,5% (21/22)
Con cirrosi	97,5% (39/40)	95,7% (45/47)

¹ Una recidiva è definita come HCV RNA \geq LLOQ dopo risposta di fine trattamento tra coloro che hanno completato il trattamento.

² Include i soggetti che hanno interrotto il trattamento a causa di evento avverso, non hanno completato il follow-up o si sono ritirati.

Dei soggetti con infezione da genotipo 3 affetti da malattia renale allo stadio terminale arruolati nello studio EXPEDITION-4, il 100% (11/11) ha ottenuto la SVR12.

Nei soggetti naïve al trattamento o già trattati con combinazioni di peginterferone, ribavirina e/o sofosbuvir che hanno ricevuto il trattamento per la durata raccomandata, il 97,4% (1102/1131) ha ottenuto una SVR12 globale (tra cui il 97,5% (274/281) di soggetti con cirrosi compensata ha ottenuto una SVR), mentre lo 0,3% (3/1131) ha manifestato fallimento virologico del trattamento e l'1,0% (11/1111) ha manifestato una recidiva dopo il trattamento.

Anziani

Gli studi clinici su Maviret includevano 328 pazienti di età pari o superiore a 65 anni (il 13,8% del numero totale dei soggetti). I tassi di risposta osservati per i pazienti ≥ 65 anni di età sono stati simili a quelli dei pazienti < 65 anni di età tra gruppi di trattamento.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con glecaprevir/pibrentasvir in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica con 3-18 anni di età per il trattamento dell'epatite cronica C (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche dei componenti di Maviret sono elencate nella Tabella 11.

Tabella 11: Proprietà farmacocinetiche dei componenti di Maviret in soggetti sani

	Glecaprevir	Pibrentasvir
Assorbimento		
T _{max} (h) ^a	5,0	5,0
Effetto del cibo (rispetto a digiuno) ^b	↑ 83-163%	↑ 40-53%
Distribuzione		
% legata alle proteine plasmatiche umane	97,5	>99,9
Rapporto sangue-plasma	0,57	0,62
Biotrasformazione		
Metabolismo	secondario	nessuno
Eliminazione		
Principale via di eliminazione	Escrezione biliare	Escrezione biliare
t _{1/2} (h) allo stato stazionario	6 - 9	23 - 29
% di dose escreta nelle urine ^c	0,7	0
% di dose escreta nelle feci ^c	92,1 ^d	96,6
Trasporto		
Substrato del trasportatore	P-gp, BCRP e OATP1B1/3	P-gp e BCRP non esclusa

a. T_{max} mediano in seguito alle dosi singole di glecaprevir e pibrentasvir in soggetti sani.

b. Esposizione sistemica media con pasti da moderato ad elevato contenuto di grassi.

c. Somministrazione di una singola dose di glecaprevir [¹⁴C] o di pibrentasvir [¹⁴C] negli studi sul bilancio di massa.

d. Metaboliti ossidativi o loro sottoprodotti hanno rappresentato il 26% di dose radioattiva. Non sono stati rilevati metaboliti di glecaprevir nel plasma.

Nei pazienti con infezione cronica da epatite C senza cirrosi, dopo 3 giorni di monoterapia con glecaprevir 300 mg al giorno (N=6) o pibrentasvir 120 mg al giorno (N=8) da soli, la media geometrica dei valori della AUC₂₄ erano 13600 ng·h/ml per glecaprevir e 459 ng·h/ml per pibrentasvir. Una stima dei parametri farmacocinetici utilizzando modelli di farmacocinetica di popolazione mostra un'incertezza legata alla non linearità della dose e alla interazione crociata tra glecaprevir e pibrentasvir. In base ai modelli di farmacocinetica di popolazione per Maviret nei pazienti con epatite C cronica, i valori della AUC₂₄ per glecaprevir e pibrentasvir allo stato stazionario erano rispettivamente pari a 4800 e 1430 ng·h/ml nei soggetti senza cirrosi (N=1804) e 10500 e 1530 ng·h/ml nei soggetti con cirrosi (N=280). Rispetto ai soggetti sani (N=230), le stime di popolazione della AUC_{24,ss} sono risultate simili (10% di differenza) per glecaprevir e 34% inferiori per pibrentasvir in pazienti con infezione da HCV senza cirrosi.

Linearità/non linearità

L'AUC di glecaprevir è aumentata in maniera più che proporzionale alla dose (la dose di 1200 mg QD ha evidenziato un'esposizione di 60 volte maggiore rispetto alla dose di 200 mg QD), il che potrebbe essere correlato alla saturazione dei trasportatori di captazione e d'efflusso.

L'AUC di pibrentasvir è aumentata in maniera più che proporzionale alla dose a dosi fino a 120 mg (aumento di più di 10 volte dell'esposizione a 120 mg QD rispetto a 30 mg), ma ha mostrato farmacocinetica lineare alle dosi ≥ 120 mg. L'aumento non lineare dell'esposizione < 120 mg potrebbe essere correlato alla saturazione dei trasportatori d'efflusso.

La biodisponibilità di pibrentasvir, quando co-somministrato con glecaprevir, è 3 volte superiore rispetto a pibrentasvir in monoterapia. Glecaprevir è influenzato in misura minore dalla co-somministrazione con pibrentasvir.

Farmacocinetica in popolazioni particolari

Razza/ etnia

Non è richiesto un aggiustamento della dose di Maviret in base della razza o all'origine etnica.

Sesso/peso

Non è richiesto un aggiustamento della dose di Maviret in base al sesso o al peso corporeo.

Anziani

Non è richiesto un aggiustamento della dose di Maviret nei pazienti anziani. L'analisi farmacocinetica di popolazione in soggetti con infezione da HCV ha mostrato che, entro l'intervallo di età (18 a 88 anni) analizzato, l'età non hanno avuto un effetto clinicamente rilevante sull'esposizione a glecaprevir o a pibrentasvir.

Compromissione renale

Le AUC di glecaprevir e pibrentasvir erano aumentate $\leq 56\%$ nei soggetti senza infezione da HCV con compromissione renale lieve, moderata, severa o allo stadio terminale non sottoposti a dialisi rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale. Le AUC di glecaprevir e pibrentasvir erano simili con e senza dialisi ($\leq 18\%$ di differenza) in soggetti senza infezione da HCV dialisi-dipendenti. Nell'analisi farmacocinetica di popolazione di soggetti con infezione da HCV, è stato osservato un aumento dell'AUC dell'86% per glecaprevir e del 54% per pibrentasvir nei soggetti con malattia renale allo stadio terminale, con o senza dialisi, rispetto ai soggetti con funzionalità renale normale. Sono attesi aumenti più consistenti se si considera la concentrazione non legata.

Complessivamente, le variazioni nelle esposizioni di Maviret in soggetti con infezione da HCV con compromissione renale con o senza dialisi non erano clinicamente significative.

Compromissione epatica

Alla dose clinica, confrontata con soggetti senza infezione da HCV con una normale funzionalità epatica, l'AUC di glecaprevir era aumentata del 33% nei soggetti di Classe A secondo Child-Pugh, del 100% nei soggetti di Classe B secondo Child-Pugh e aumentava di 11 volte nei soggetti di Classe C. L'AUC di pibrentasvir è risultata simile nei soggetti di Classe A secondo Child-Pugh, era aumentata del 26% nei soggetti di Classe B secondo Child-Pugh e del 114% nei soggetti di Classe C. Sono attesi aumenti più consistenti se si considera la concentrazione non legata.

L'analisi farmacocinetica di popolazione ha dimostrato che in seguito alla somministrazione di Maviret in soggetti con infezione da HCV con cirrosi compensata, l'esposizione di glecaprevir era approssimativamente due volte superiore e l'esposizione a pibrentasvir era simile a quella dei soggetti non cirrotici con infezione da HCV. Il meccanismo alla base delle differenze di esposizione a glecaprevir nei pazienti con epatite C cronica con o senza cirrosi non è noto.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Glecaprevir e pibrentasvir non sono risultati essere genotossici in una batteria di test *in vitro* o *in vivo*, inclusi i test della mutagenicità batterica, dell'aberrazione cromosomica utilizzando linfociti del sangue periferico umano e in test *in vivo* del micronucleo dei roditori. Non sono stati condotti studi di cancerogenicità con glecaprevir e pibrentasvir.

Non sono stati osservati effetti sull'accoppiamento, sulla fertilità femminile o maschile o sullo sviluppo embrionico precoce nei roditori fino alla dose più alta testata. Le esposizioni sistemiche (AUC) a glecaprevir e a pibrentasvir erano rispettivamente circa 63 e 102 volte superiori rispetto all'esposizione negli esseri umani alla dose raccomandata.

Negli studi sulla riproduzione degli animali, non sono stati osservati effetti avversi sullo sviluppo quando i componenti di Maviret sono stati somministrati separatamente durante l'organogenesi a esposizioni fino a 53 volte (ratti; glecaprevir) o 51 e 1,5 volte (topi e conigli, rispettivamente; pibrentasvir) superiori rispetto alle esposizioni umane alla dose raccomandata di Maviret. La tossicità materna (anoressia, diminuzione del peso corporeo e aumento inferiore del peso corporeo) con qualche tossicità embrio-fetale (aumento delle perdite post-impianto e del numero di riassorbimenti e diminuzione del peso corporeo fetale medio), hanno precluso la capacità di valutare glecaprevir nel coniglio in occasione delle esposizioni cliniche. Non sono stati osservati effetti sullo sviluppo con nessun composto negli studi sullo sviluppo peri/post-natale nei roditori, nei quali le esposizioni sistemiche materne (AUC) a glecaprevir e pibrentasvir erano, rispettivamente, circa 47 e 74 volte superiori all'esposizione negli esseri umani alla dose raccomandata. Glecaprevir immutato era il componente principale osservato nel latte di ratti in allattamento senza effetto sui cuccioli in fase di allattamento. Pibrentasvir era l'unico componente osservato nel latte di ratti in allattamento senza effetto sui cuccioli in fase di allattamento.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Copovidone (tipo K 28)
Vitamina E (tocoferolo) polietilenglicole succinato
Silice colloidale anidra
Glicole propilenico monocaprilato (tipo II)
Croscarmellosa sodica
Sodio stearil fumarato

Film di rivestimento

Ipromellosa 2910 (E464)
Lattosio monoidrato
Titanio diossido
Macrogol 3350
Ossido di ferro rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione di conservazione particolare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezioni in blister in alluminio PVC/PE/PCTFE.
Confezione contenente 84 (4 x 21) compresse rivestite con film.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Regno Unito

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1213/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
GERMANIA

AbbVie Logistics B.V
Zuiderzeelaan 53
8017 JV Zwolle
PAESI BASSI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
<u>Studio di sicurezza non-interventistico post-autorizzativo (PASS):</u> Al fine di valutare la ricorrenza di carcinoma epatocellulare associato a Maviret, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare i risultati di uno studio prospettico sulla sicurezza utilizzando dati derivanti da una coorte ben definita di pazienti, in base ad un protocollo concordato. Il report finale dello studio dovrà essere presentato entro:	Q2 2021

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Maviret 100 mg/40 mg compresse rivestite con film
glecaprevir/ pibrentasvir

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di glecaprevir e 40 mg di pibrentasvir.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

compresse rivestite con film

84 (4 x 21) compresse rivestite con film

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1213/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

maviret

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA INTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Maviret 100 mg/40 mg compresse rivestite con film
glecaprevir/ pibrentasvir

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO ATTIVO

Ogni compressa rivestita con film contiene 100 mg di glecaprevir e 40 mg di pibrentasvir.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio monoidrato. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

compresse rivestite con film

21 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale

Assumere tutte e 3 le compresse all'interno di 1 blister una volta al giorno con del cibo

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Regno Unito

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1213/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

maviret

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Maviret 100 mg/40 mg compresse
glecaprevir/pibrentasvir

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AbbVie Ltd

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Maviret 100 mg/40 mg compresse rivestite con film glecaprevir/ pibrentasvir

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, inclusi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Maviret e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Maviret
3. Come prendere Maviret
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Maviret
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Maviret e a cosa serve

Maviret è un medicinale antivirale usato per il trattamento di pazienti adulti con epatite C cronica (una malattia infettiva che colpisce il fegato, causata dal virus dell'epatite C). Contiene i principi attivi glecaprevir e pibrentasvir.

Maviret agisce impedendo al virus dell'epatite C di moltiplicarsi e infettare nuove cellule. Ciò consente di eliminare l'infezione dall'organismo.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Maviret

Non prenda Maviret se:

- È allergico a glecaprevir, pibrentasvir o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- ha problemi gravi al fegato, diversi dall'epatite C.
- sta prendendo i seguenti medicinali:
 - atazanavir (per l'infezione da HIV)
 - atorvastatina o simvastatina (per abbassare il livello di colesterolo nel sangue)
 - carbamazepina, fenobarbitale, fenitoina, primidone (normalmente utilizzati per l'epilessia)
 - dabigatran etexilato (per prevenire i coaguli di sangue)
 - medicinali contenenti etinilestradiolo (ad esempio i contraccettivi, compresi gli anelli vaginali e le compresse)
 - rifampicina (per le infezioni)

- erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) (rimedio erboristico utilizzato nella depressione lieve).

Non prenda Maviret se una delle condizioni sopra elencate si applica al suo caso. Se non è sicuro, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere prima di prendere Maviret.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico se manifesta le seguenti condizioni in quanto il medico potrebbe decidere di controllarla più attentamente:

- problemi al fegato diversi dall'epatite C
- attuale o precedente infezione da virus dell'epatite B
- ha subito un trapianto di fegato.

Esami del sangue

Il medico la sottoporrà ad esami del sangue prima, durante e dopo il trattamento con Maviret. In questo modo il medico può decidere se:

- deve assumere Maviret e per quanto tempo
- il trattamento ha funzionato ed è guarito dal virus dell'epatite C.

Bambini e adolescenti

Non somministrare questo medicinale a bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni. L'uso di Maviret nei bambini e negli adolescenti non è ancora stato studiato.

Altri farmaci e Maviret

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Informi il medico o il farmacista prima di prendere Maviret, se sta assumendo uno dei medicinali elencati nella seguente tabella. Il medico potrebbe ritenere necessario modificare la dose di questi medicinali.

Medicinali per cui deve informare il medico prima di prendere Maviret	
Medicinale	Scopo del medicinale
ciclosporina, tacrolimus	per ridurre l'attività del sistema immunitario
darunavir, efavirenz, lopinavir, ritonavir	per trattare l'infezione da HIV
digossina	problemi al cuore
fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina	per ridurre i livelli di colesterolo nel sangue
omeprazolo	per l'ulcera allo stomaco e altri problemi allo stomaco
warfarin e altri medicinali simili*	per prevenire i coaguli di sangue

* Il medico potrà aumentare la frequenza delle analisi del sangue per controllare che la coagulazione avvenga correttamente.

Se si verifica una delle condizioni sopra descritte (o se ha dubbi), si rivolga al medico o al farmacista prima di assumere Maviret.

Gravidanza e contraccezione

Gli effetti di Maviret durante la gravidanza non sono noti. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale, dal momento che l'uso di Maviret in gravidanza non è raccomandato. I medicinali contraccettivi che contengono etinilestradiolo non devono essere utilizzati in combinazione con Maviret.

Allattamento

Informi il medico prima di assumere Maviret se sta allattando con latte materno. Non è noto se i due medicinali contenuti in Maviret siano escreti nel latte materno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Maviret non dovrebbe alterare la capacità di guidare veicoli o di utilizzare strumenti o macchinari.

Maviret contiene lattosio

Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

3. Come prendere Maviret

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista. Il medico le dirà per quanto tempo dovrà assumere Maviret.

Quanto assumerne

La dose raccomandata è di tre compresse di Maviret 100 mg/40 mg assunte contemporaneamente, una volta al giorno. Le tre compresse contenute in un blister rappresentano la dose giornaliera.

Come assumerlo

- Assumere le compresse con del cibo.
- Deglutire le compresse intere.
- Non masticare, spezzare o frantumare le compresse, perché ciò potrebbe influire sulla quantità di Maviret nel sangue.

Se si sente male (vomita) dopo aver preso Maviret questo potrebbe influire sulla quantità di Maviret nel sangue. Questo potrebbe ridurre l'azione di Maviret.

- Se vomita **entro 3 ore** dall'assunzione di Maviret, prenda un'altra dose.
- Se vomita **più di 3 ore dopo** l'assunzione di Maviret, non deve prendere un'altra dose fino al momento della dose successiva.

Se prende più Maviret di quanto deve

Se accidentalmente prende una dose superiore a quella raccomandata, contatti immediatamente il medico o si rechi presso l'ospedale più vicino. Porti con sé la confezione del medicinale in modo da poter mostrare al medico cosa ha assunto.

Se dimentica di prendere Maviret

È importante non dimenticare alcuna dose di questo medicinale.

Se dimentica una dose, cerchi di capire quanto tempo è passato da quando avrebbe dovuto prendere Maviret:

- Se se ne accorge **entro 18 ore** dall'orario in cui assume solitamente Maviret, prenda la dose il prima possibile. Poi prenda la dose successiva al solito orario.
- Se se ne accorge **dopo 18 o più di 18 ore** dall'orario in cui assume solitamente Maviret, aspetti e prenda solo la dose successiva al solito orario. Non prenda una dose doppia (due dosi troppo vicine).

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Informi il medico o il farmacista se nota la comparsa di uno dei seguenti effetti indesiderati:

Molto comuni: possono colpire più di 1 persona su 10

- sensazione di estrema stanchezza (affaticamento)
- mal di testa

Comuni: possono colpire fino a 1 persona su 10

- sensazione di malessere (nausea)
- diarrea
- sensazione di debolezza o mancanza di energia (astenia)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Maviret

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo 'Scad./EXP'.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione di conservazione particolare.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Maviret

- I principi attivi sono glecaprevir e pibrentasvir. Ogni compressa contiene 100 mg di glecaprevir e 40 mg di pibrentasvir.
- Gli altri componenti sono:
 - Nucleo della compressa: copovidone (tipo K 28), vitamina E polietilenglicole succinato, silice colloidale anidra, glicole propilenico monocaprilato (tipo II), croscarmellosa sodica, sodio stearil fumarato .
 - Rivestimento della compressa: ipromellosa (E464), lattosio monoidrato, titanio diossido, macrogol 3350, ossido di ferro rosso (E172).

Descrizione dell'aspetto di Maviret e contenuto della confezione

Le compresse di Maviret sono compresse rivestite con film di colore rosa, di forma allungata, ricurva su entrambi i lati (biconvesse), di dimensioni 18,8 mm x 10,0 mm e con 'NXT' inciso su un lato.

Le compresse di Maviret sono confezionate in blister di alluminio, ciascuno dei quali contiene 3 compresse. Maviret è disponibile in una confezione da 84 compresse contenente 4 scatole di cartone, ciascuna con 21 compresse rivestite con film.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Regno Unito

Produttore

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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 Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
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 Polska 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

Κύπρος

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

AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato a

Altre fonti d'informazione

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito Web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

Per ascoltare o richiedere una copia di questo foglio illustrativo in <Braille>, <stampa grande> o <audio>, La preghiamo di contattare il rappresentante locale del Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.