

▼ 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.

Eccipienti 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 e negli adolescenti di età compresa tra 12 e < 18 anni (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

Adulti e adolescenti di età compresa tra 12 e < 18 anni

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 o di rene

Una durata del trattamento di 12 settimane è stata valutata ed è raccomandata nei pazienti sottoposti a trapianto di fegato o di rene con o senza cirrosi (vedere paragrafo 5.1). 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

Non è richiesto un aggiustamento della dose di Maviret negli adolescenti di età compresa tra 12 e < 18 anni (vedere paragrafi 5.1 e 5.2). La sicurezza e l'efficacia di Maviret nei bambini di età inferiore a 12 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 può 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.

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.

Uso nei pazienti diabetici

I pazienti diabetici possono presentare un miglioramento nel controllo del glucosio, che potenzialmente può causare ipoglicemia sintomatica, dopo l'inizio del trattamento per il virus dell'epatite C con un antivirale ad azione diretta. I livelli di glucosio dei pazienti diabetici che iniziano la terapia con un antivirale ad azione diretta devono essere attentamente monitorati, in particolare nei primi 3 mesi, e il medicinale antidiabetico deve essere sostituito qualora necessario. Il medico che ha in cura il paziente diabetico deve essere informato nel momento in cui viene iniziata la terapia con un antivirale ad azione diretta.

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 può 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 può 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) possono 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) può 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	↑ losartan	2,51 (2,00; 3,15)	1,56 (1,28; 1,89)	--	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
	↑ losartan acido carbossilico	2,18 (1,88; 2,53)	↔	--	
Valsartan 80 mg dose singola (Inibizione di OATP1B1/3)	↑ 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)	↑ 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)	↑ 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)	↓ 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).
	↓ pibrentasvir	0,50 (0,42; 0,59)	0,49 (0,43; 0,55)	--	
Fenitoina, fenobarbitale, primidone	Non studiato. Atteso: ↓ glecaprevir e ↓ 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
	↑ norelgestromina	↔	1,44 (1,34; 1,54)	1,45 (1,33; 1,58)	
	↑ norgestrel	1,54	1,63	1,75	

		(1,34; 1,76)	(1,50; 1,76)	(1,62; 1,89)	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.
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 ERBORISTICI					
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 terapeutico di Maviret e non è raccomandata. Non sono previste interazioni clinicamente significative con tenofovir disoproxil fumarato.
	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				
Elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamide (inibizione di P-gp, BCRPP e OATP da parte di cobicistat, inibizione di OATP)	↔ 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)	

da parte di elvitegravir)					
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg due volte 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 giorno e i pazienti devono essere monitorati.
	↑ lovastatina acida	5,73 (4,65; 7,07)	4,10 (3,45; 4,87)	--	
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)	--	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Omeprazolo 40 mg una volta al	↓ 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 che hanno ricevuto una dose mediana di ciclosporina pari a 100 mg al giorno hanno presentato esposizioni a glecaprevir aumentate di 2,4 volte 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%).

Reazioni avverse nei soggetti con trapianto di fegato o rene

La sicurezza di Maviret è stata valutata in 100 soggetti sottoposti a trapianto di fegato o di rene con infezione cronica da HCV genotipo 1, 2, 3, 4, o 6 senza cirrosi (MAGELLAN-2). Il profilo generale di sicurezza nei soggetti sottoposti a trapianto era paragonabile a quello osservato nei soggetti durante gli studi di Fase 2 e 3. Le reazioni avverse osservate nel 5% o più del 5% dei pazienti che hanno ricevuto Maviret per 12 settimane sono state mal di testa (17%), affaticamento (16%), nausea (8%) e prurito (7%).

Sicurezza in soggetti con co-infezione HCV/HIV-1

Il profilo generale di sicurezza in soggetti con co-infezione HCV/HIV-1 (ENDURANCE-1 e EXPEDITION-2) era paragonabile a quello osservato in soggetti con sola infezione da HCV.

Popolazione pediatrica

La sicurezza di Maviret negli adolescenti con infezione da HCV GT1-6 è basata sui dati derivanti da uno studio di Fase 2/3 in aperto su 47 soggetti di età compresa tra 12 e < 18 anni trattati con Maviret per 8 fino a 16 settimane (DORA Parte 1). Le reazioni avverse osservate erano paragonabili a quelle osservate negli studi clinici di Maviret negli adulti.

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 l'Agenzia Italiana del Farmaco, Sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

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: J05AP57 glecaprevir e pibrentasvir

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 EC₅₀ 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 ^a	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 ^b	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 ^c	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 ^d	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 ^e	Maviret per 12 settimane (n=66) o 16 settimane (n=47)
Soggetti con co-infezione HCV/HIV-1 con o senza cirrosi		
GT1-6	EXPEDITION-2	Maviret per 8 settimane (n=137) o 12 settimane (n=16)
Soggetti sottoposti a trapianto di fegato o di rene		
GT1-6	MAGELLAN-2	Maviret per 12 settimane (n=100)
Soggetti adolescenti (tra 12 e < 18 anni)		
GT1-6	DORA (Parte 1)	Maviret per 8 settimane (n=44) o 16 settimane (n=3)

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)

a. Includeva 33 soggetti co-infettati da HIV-1

b. GT2 da SURVEYOR-2 Parte 1 e 2 – Maviret per 8 settimane (n=54) o 12 settimane (n=25); GT2 da SURVEYOR-2 Parte 4 – Maviret per 8 settimane (n=145).

c. GT3 senza cirrosi da SURVEYOR-2 Parte 1 e 2 – Maviret per 8 settimane (n=29) o 12 settimane (n=54); GT3 senza cirrosi da SURVEYOR-2 Parte 3 – Maviret per 12 settimane (n=22) o 16 settimane (N=22).

d. GT3 con cirrosi da SURVEYOR-2 Parte 2 – Maviret per 12 settimane (n=24) o 16 settimane (n=4); GT3 con cirrosi da SURVEYOR-2 Parte 3 – Maviret per 12 settimane (n=40) o 16 settimane (n=47).

e. GT1,4 da MAGELLAN-1 Parte 1 – Maviret per 12 settimane (n=22), GT1,4 da MAGELLAN-1 Parte 2 – Maviret per 12 settimane (n=44) o 16 settimane (n=47).

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 2.409 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 53 anni (intervallo: 19-88); il 73,3% era naïve al trattamento, il 26,7% era stato già trattato con una combinazione contenente sofosbuvir, ribavirina e/o peginterferone; il 40,3% aveva un'infezione da HCV genotipo 1; il 19,8% aveva un'infezione da HCV genotipo 2; il 27,8% aveva un'infezione da HCV genotipo 3; il 8,1% aveva un'infezione da HCV genotipo 4; il 3,4% aveva un'infezione da HCV

genotipo 5-6; il 13,1% aveva ≥ 65 anni; il 56,6% era di sesso maschile; il 6,2% era di razza nera; il 12,3% aveva la cirrosi; il 4,3% presentava compromissione renale severa o malattia renale allo stadio terminale; il 20,0% aveva un indice di massa corporea di almeno 30 kg per m²; il 7,7% aveva una co-infezione da HIV-1 e il livello di HCV RNA al basale mediano era 6,2 log₁₀ UI/ml.

Tabella 8: SVR12 in soggetti naïve al trattamento e già trattati^a 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^b, -2, -4, SURVEYOR-1, -2 ed EXPEDITION-1, 2^b e -4)

	Genotipo 1	Genotipo 2	Genotipo 4	Genotipo 5	Genotipo 6
SVR12 in soggetti senza cirrosi					
8 settimane	99,2% (470/474)	98,1% (202/206)	95,2% (59/62)	100% (2/2)	92,3% (12/13)
Esito per i soggetti senza SVR12					
FV durante il trattamento	0,2% (1/474)	0% (0/206)	0% (0/60)	0% (0/2)	0% (0/13)
Recidiva ^c	0% (0/471)	1,0% (2/204)	0% (0/61)	0% (0/2)	0% (0/13)
Altro ^d	0,6% (3/474)	1,0% (2/206)	4,8% (3/62)	0% (0/2)	7,7% (1/13)
SVR12 in soggetti con cirrosi					
12 settimane	97,3% (108/111)	97,2% (35/36)	100% (21/21)	100% (2/2)	100% (7/7)
Esito per i soggetti senza SVR12					
FV durante il trattamento	0% (0/111)	0% (0/36)	0% (0/21)	0% (0/2)	0% (0/7)
Recidiva ^c	0,9% (1/108)	0% (0/35)	0% (0/20)	0% (0/2)	0% (0/7)
Altro ^d	1,8% (2/111)	2,8% (1/36)	0% (0/21)	0% (0/2)	0% (0/7)

FV: fallimento virologico

- 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.
- Include un totale di 142 soggetti con co-infezione da HIV-1 in ENDURANCE-1 e EXPEDITION-2 che hanno ricevuto la durata raccomandata.
- La recidiva è definita come HCV RNA \geq LLOQ dopo la risposta di fine trattamento tra coloro che hanno completato il trattamento.
- 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 ^a	3,3% (5/150)	1,4% (3/222)	0,9% (1/114)
Altro ^b	1,3% (2/157)	3,0% (7/233)	2,6% (3/115)

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

b. 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 ^a	0% (0/39)	2,9% (2/68)
Altro ^b	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)

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

b. 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.

Tasso SVR12 globale da studi clinici in soggetti naïve al trattamento o già trattati con o senza cirrosi
Nei soggetti naïve al trattamento (TN) o già trattati con combinazioni di interferone, peginterferone, ribavirina e/o sofosbuvir (TE_PRS) che hanno ricevuto il trattamento per la durata raccomandata, il 97,5% (1.252/1.284) ha ottenuto una SVR12 globale mentre lo 0,3% (4/1.284) ha manifestato fallimento virologico durante il trattamento e lo 0,9% (11/1.262) ha manifestato una recidiva dopo il trattamento.

In soggetti TN o TE-PRS con cirrosi compensata che hanno ricevuto la durata raccomandata, il 97,0% (288/297) ha ottenuto una SVR12 (tra cui il 98,0% [192/196] di soggetti TN), mentre lo 0,7% (2/297) ha manifestato fallimento virologico durante il trattamento e l'1,0% ha manifestato una recidiva dopo il trattamento.

In soggetti TN senza cirrosi che hanno ricevuto la durata raccomandata di 8 settimane, il 97,5% (749/768) ha ottenuto una SVR12, mentre lo 0,1% (1/768) ha manifestato fallimento virologico durante il trattamento e lo 0,7% (5/755) ha manifestato una recidiva dopo il trattamento.

In soggetti TE-PRS senza cirrosi che hanno ricevuto la durata raccomandata, il 98,2% (215/219) ha ottenuto una SVR12, mentre lo 0,5% (1/219) ha manifestato fallimento virologico durante il trattamento e l'1,4% (3/218) ha manifestato una recidiva dopo il trattamento.

La presenza della co-infezione da HIV-1 non ha avuto impatto sull'efficacia. Il tasso SVR12 in soggetti TN o TE-PRS con co-infezione HCV/HIV-1 trattati per 8 o 12 settimane (rispettivamente senza cirrosi e con cirrosi compensata) era del 98,2% (165/168) da ENDURANCE-1 e EXPEDITION-2. Un soggetto ha manifestato fallimento virologico durante il trattamento (0,6%, 1/168) e nessun soggetto ha manifestato recidiva (0%, 0/166).

Studio clinico nei soggetti sottoposti a trapianto di fegato o di rene

MAGELLAN-2 è uno studio a singolo braccio, in aperto condotto su 100 soggetti con infezione da HCV GT1-6 in seguito a trapianto di fegato o rene senza cirrosi che hanno ricevuto Maviret per 12 settimane. Lo studio ha incluso soggetti naïve al trattamento anti-HCV o soggetti che erano stati sottoposti a trattamento con combinazioni di (peg)interferone, ribavirina, e/o sofosbuvir, con l'eccezione di soggetti con infezione da GT3 che erano tutti naïve al trattamento.

Dei 100 soggetti trattati, l'età mediana era di 60 anni (intervallo: 39-78), il 57% aveva un'infezione da HCV genotipo 1, il 13% aveva un'infezione da HCV genotipo 2, il 24% aveva un'infezione da HCV genotipo 3, il 4% aveva un'infezione da HCV genotipo 4, il 2% aveva un'infezione da HCV genotipo 6; il 75% era di sesso maschile; l'8% era di razza nera; il 66% era naïve al trattamento anti-HCV; nessuno presentava cirrosi e l'80% aveva uno stato di fibrosi al basale F0 o F1; l'80% dei soggetti era trapiantato di fegato e il 20% era trapiantato di rene. Gli immunosoppressori consentiti per la co-somministrazione erano ciclosporina ≤ 100 mg/giorno, tacrolimus, sirolimus, everolimus, azatioprina, acido micofenolico, prednisone, e prednisolone.

Il tasso di SVR12 globale in soggetti sottoposti a trapianto era del 98% (98/100). Vi è stata una recidiva e nessun fallimento virologico durante 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

DORA (Parte 1) è uno studio in aperto che valuta la sicurezza e l'efficacia negli adolescenti di età compresa tra 12 e meno di 18 anni che hanno ricevuto Maviret 300 mg/120 mg (tre compresse rivestite con film da 100 mg/40 mg), per 8 o 16 settimane. Nello studio DORA (Parte 1) sono stati arruolati 47 soggetti. L'età mediana era di 14 anni (intervallo: 12-17); il 79% aveva un'infezione da HCV genotipo 1, il 6% aveva un'infezione da HCV genotipo 2, il 9% aveva un'infezione da HCV genotipo 3, il 6% aveva un'infezione da HCV genotipo 4; il 55% era di sesso femminile; l'11% era di razza nera; il 77% era naïve al trattamento anti-HCV; il 23% era stato sottoposto al trattamento con interferone; il 4% aveva una co-infezione da HIV; nessuno presentava cirrosi; il peso medio era di 59 kg (intervallo: 32-109 kg). Il tasso di SVR12 globale era del 100% (47/47). Nessun paziente ha manifestato fallimento virologico.

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 tra 3 e meno di 12 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 adulti 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 516 volte maggiore rispetto alla dose di 200 mg QD), il che può 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 può 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 (12 a 88 anni) analizzato, l'età non hanno avuto un effetto clinicamente rilevante sull'esposizione a glecaprevir o a pibrentasvir.

Popolazione pediatrica

Non è richiesto un aggiustamento della dose di Maviret negli adolescenti dai 12 anni di età in poi. Le esposizioni di glecaprevir e pibrentasvir negli adolescenti di età compresa tra 12 e < 18 anni erano risultate paragonabili a quelle degli studi di Fase 2/3 negli adulti. Le farmacocinetiche di glecaprevir e pibrentasvir non sono state stabilite nei pazienti pediatrici di età < 12 anni.

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) 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 l'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 Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

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

EU/1/17/1213/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 luglio 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

03/2019

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

Prezzo ex factory (IVA ESCLUSA): € 14.000

Prezzo al pubblico (IVA ESCLUSA): € 23.105,60

Classe di rimborsabilità: A

Classificazione ai fini della fornitura: medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa, da rinnovare volta per volta, vendibile al

pubblico su prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: infettivologo, gastroenterologo, internista (RNRL)