

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

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 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 nei bambini di età maggiore o uguale a 3 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 maggiore o uguale a 12 anni, o bambini di peso almeno di 45 kg

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 nello stesso momento 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
Genotipo 1, 2, 3, 4, 5, 6	8 settimane	8 settimane

Tabella 2: Durata del trattamento con Maviret raccomandata per pazienti che non hanno risposto a una precedente terapia con peginterferone + 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 della proteina non strutturale (NS)3/4A 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 peginterferone + ribavirina +/- sofosbuvir, o sofosbuvir + ribavirina.

Pazienti con co-infezione da virus della immunodeficienza umana (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 di età inferiore a 3 anni o di peso inferiore a 12 kg non sono state ancora stabilite e non ci sono dati disponibili.

La formulazione di Maviret granulato rivestito è destinata ai bambini di età compresa tra 3 anni e meno di 12 anni e di peso compreso tra 12 kg e meno di 45 kg. Per le istruzioni sul dosaggio in base al peso corporeo fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Maviret granulato

rivestito in bustina. Poiché le formulazioni hanno profili farmacocinetici diversi, le compresse e il granulato rivestito non sono intercambiabili. È pertanto necessario un trattamento completo con la stessa formulazione (vedere paragrafo 5.2).

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 medicinali contenenti atazanavir, atorvastatina, simvastatina, dabigatran etexilato, etinilestradiolo, forti induttori della P-glicoproteina (P-gp) e del citocromo P450 (CYP) 3A (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 eseguito 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

Negli studi MAGELLAN-1 e B16-439 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 generalmente osservata una 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 l'HCV 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 i medicinali antidiabetici devono essere sostituiti 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, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio".

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-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 CYP3A 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 (BSEP).

Non è attesa un'inibizione significativa di CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A6, UGT1A9, UGT1A4, UGT2B7, trasportatore di cationi organici (OCT)1, OCT2, trasportatore di anioni organici (OAT)1, OAT3, trasportatore di estrusione multifarmaco e di tossine (MATE)1 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

Usa 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. Tutti gli studi di interazione sono stati condotti in individui adulti.

Tabella 3: Interazioni tra Maviret e altri medicinali

Medicinale in base alle aree terapeutiche/ possibile meccanismo di interazione	Effetto sui livelli del medicinale	Cmax	AUC	Cmin	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	↓ glecaprevir	0,14 (0,11; 0,19)	0,12 (0,09; 0,15)	--	
(Induzione di P- gp/BCRP/CYP3A)	↓ 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.
	↑ norelgestro mina	↔	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 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 dell'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 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 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 l'associazione. 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 l'associazione 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)	--	
	↔ 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 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 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

In studi clinici aggregati di Fase 2 e 3 condotti su soggetti adulti con infezione da HCV di genotipo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 trattati con Maviret le reazioni avverse più comunemente segnalate (incidenza $\geq 10\%$) sono state cefalea e stanchezza. 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%.

Tabella delle reazioni avverse

Negli studi registrativi di Fase 2 e 3 condotti in soggetti adulti con infezione da HCV, con o senza cirrosi, trattati con Maviret per 8, 12 o 16 settimane, o durante l'esperienza post-commercializzazione 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 ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), molto raro ($< 1/10\ 000$) o non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 4: Reazioni avverse identificate con Maviret

Frequenza	Reazioni avverse
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	
Non comune	angioedema
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
Molto comune	cefalea
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
Comune	diarrea, nausea
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
Non nota	prurito
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	
Molto comune	stanchezza
Comune	astenia
<i>Esami diagnostici</i>	
Comune	aumento della bilirubina totale

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 (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 soggetti adulti nello studio EXPEDITION-4 (n=104) e nello studio EXPEDITION-5 (n=101). Le reazioni avverse più comuni nei soggetti con compromissione renale severa sono state prurito (17%) e stanchezza (12%) nello studio EXPEDITION-4 e prurito (14,9%) nello studio EXPEDITION-5.

Reazioni avverse nei soggetti con trapianto di fegato o rene

La sicurezza di Maviret è stata valutata in 100 soggetti adulti 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 in più del 5% dei pazienti che hanno ricevuto Maviret per 12 settimane sono state cefalea (17%), stanchezza (16%), nausea (8%) e prurito (7%).

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

Il profilo generale di sicurezza in soggetti adulti con co-infezione HCV/HIV-1 (ENDURANCE-1 e EXPEDITION-2) era paragonabile a quello osservato in soggetti adulti 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 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: Antivirali per uso sistemico, antivirali ad azione diretta, codice ATC: J05AP57

Meccanismo d'azione

Maviret è una associazione 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 sulla base 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 della concentrazione inibente il 50% del virus (IC₅₀) analogamente bassi tra i genotipi.

Nella Tabella 6 sono elencati i valori della concentrazione efficace sul 50 % (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. Nel replicone del genotipo 3b, la presenza di polimorfismi naturali K30 e M31 in NS5A ha ridotto la suscettibilità a pibrentasvir di 24 volte rispetto all'attività di pibrentasvir nel replicone del genotipo 3a.

Negli studi clinici

Studi su soggetti adulti naïve al trattamento e su soggetti adulti 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 registrativi 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 adulti 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 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.

Tredici dei 177 soggetti con infezione cronica da HCV GT1 (tutti i fallimenti virologici avevano infezione da GT1a), che erano stati sottoposti a trattamento con inibitore NS5A + SOF, trattati con Maviret nello studio B16-439 per 12 settimane (9 su 13) o 16 settimane (4 su 13) hanno manifestato fallimento virologico. Tra i 13 fallimenti virologici, sono state osservate sostituzioni NS3 emergenti dal trattamento in 4 soggetti al momento del fallimento: A156V (n = 2) o R155W + A156G (n = 2); 3 di questi 4 soggetti avevano anche Q80K al basale e al momento del fallimento. Dodici dei 13 fallimenti virologici avevano uno o più polimorfismi NS5A rilevati nelle posizioni degli amminoacidi distintivi (M28V/T, Q30E/H/N/R, L31M/V, H58D, E62D/Q o Y93H/N) al basale e 10 di 13 hanno sviluppato ulteriori sostituzioni NS5A (M28A/S/T (n = 3), Q30N (n = 1), L31M/V (n = 2), P32del (n = 1), H58D (n = 4), E62D (n = 1)) al momento del fallimento del trattamento.

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

È stata condotta un'analisi dei dati aggregati di soggetti adulti 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=313), 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 77% dei soggetti (17/22) con A30K in NS5A al basale hanno ottenuto SVR12. La prevalenza complessiva di A30K e Y93H al basale era rispettivamente del 7,0% e del 4,8%. 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 (3,0%, 4/132) o Y93H (3,8%, 5/132).

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 adulti e adolescenti 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 PRS-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)
	ENDURANCE-5,6	Maviret per 8 settimane (n=75)
	SURVEYOR-1	Maviret per 12 settimane (n=32)
	SURVEYOR-2 ^c	Maviret per 8 settimane (n=58)
GT 1-6	VOYAGE-1 ^f	Maviret per 8 settimane (GT1, 2, 4, 5, e 6 e GT3 TN) (n=356) o 16 settimane (solo soggetti GT3 TE) (n=6)

Soggetti TN e PRS-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)
GT5, 6	ENDURANCE-5,6	Maviret per 12 settimane (n=9)
GT1-6	EXPEDITION-8	Maviret per 8 settimane (n=343) (solo soggetti TN)
GT1-6	VOYAGE-2 ^f	Maviret per 12 settimane (GT1, 2, 4, 5, e 6 e GT3 TN) (n=157) o 16 settimane (solo soggetti GT3 TE) (n=3)
Soggetti affetti da CKD di stadio 3b, 4 e 5, con o senza cirrosi		
GT1-6	EXPEDITION-4	Maviret per 12 settimane (n=104)
GT1-6	EXPEDITION-5	Maviret per 8 settimane (n=84) o 12 settimane (n=13) o 16 settimane (n=4)
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)
GT1	B16-439	Maviret per 12 settimane (n=78) o 16 settimane (n=78) o Maviret + RBV per 12 settimane (n=21) ^g
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) ^a	Maviret per 8 settimane (n=44) o 16 settimane (n=3)

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

a. ENDURANCE-1 includeva 33 soggetti co-infettati da HIV-1. DORA includeva 2 soggetti con co-infezione 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).

f. VOYAGE-1 e VOYAGE-2 sono stati studi regionali asiatici.

g. Maviret non è raccomandato per il ritrattamento di pazienti precedentemente esposti a inibitori di NS3/4A e/o di NS5A (vedere paragrafo 4.4).

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 adulti con malattia epatica compensata (con o senza cirrosi) trattati, che erano naïve al trattamento o già trattati con associazioni 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 un'associazione 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 nero; 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 adulti 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, SURVEYOR-1, -2 ed EXPEDITION-1, 2^b, 4 e 8)

	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% (0/62)	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					
8 settimane	97,8% (226/231)	100% (26/26)	100% (13/13)	100% (1/1)	100% (9/9)
12 settimane	96,8% (30/31)	90,0% (9/10)	100% (8/8)	-- --	100% (1/1)
Esito per i soggetti senza SVR12					
FV durante il trattamento	0% (0/262)	0% (0/36)	0% (0/21)	0% (0/1)	0% (0/10)
Recidiva ^c	0,4% (1/256)	0% (0/35)	0% (0/20)	0% (0/1)	0% (0/10)
Altro ^d	1,9% (5/262)	2,8% (1/36)	0% (0/21)	0% (0/1)	0% (0/10)

FV: fallimento virologico

- La percentuale di soggetti precedentemente trattati con PRS è pari al 26%, 14%, 24%, 0% e 13% 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 154 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.

Studio clinico in soggetti con infezione da genotipo 5 o 6

Lo studio ENDURANCE-5,6 era uno studio in aperto su 84 soggetti adulti TN o TE-PRS con infezione da HCV GT5 (N=23) o GT6 (N=61). I soggetti senza cirrosi hanno ricevuto Maviret per 8 settimane e i soggetti con cirrosi compensata hanno ricevuto Maviret per 12 settimane. Degli 84 soggetti trattati, l'età mediana era di 59 anni (intervallo: 24-79), il 27% aveva un'infezione da HCV

genotipo 5, il 73% aveva un'infezione da HCV genotipo 6; il 54% era di sesso femminile, il 30% era bianca, il 68% era asiatica; il 90% era HCV TN; l'11% aveva una cirrosi compensata.

Il tasso di SVR12 globale era del 97,6% (82/84). Il tasso di SVR12 era del 95,7% (22/23) per i soggetti con infezione GT5 e del 98,4% (60/61) per i soggetti con infezione GT6. Un soggetto con infezione GT5 TN senza cirrosi ha manifestato una recidiva e un soggetto con infezione GT6 TN con cirrosi compensata ha manifestato fallimento virologico durante il trattamento.

Soggetti con infezione da genotipo 1, 2, 4, 5, o 6 con cirrosi trattati con Maviret per 8 settimane

La sicurezza e l'efficacia di Maviret, somministrato per 8 settimane a soggetti adulti con GT 1, 2, 4, 5 o 6 naïve al trattamento e con cirrosi compensata, è stata valutata in uno studio a braccio singolo e in aperto (EXPEDITION-8).

Dei 280 soggetti trattati, l'età mediana era di 60 anni (intervallo: 34-88); l'81,8% aveva un'infezione da HCV genotipo 1, il 10% aveva un'infezione da HCV genotipo 2, il 4,6% aveva un'infezione da HCV genotipo 4, lo 0,4% aveva un'infezione da HCV genotipo 5; il 3,2% aveva un'infezione da HCV genotipo 6; il 60% era di sesso maschile; il 9,6% era nero.

Il tasso di SVR12 globale era del 98,2% (275/280). Non ci sono stati fallimenti virologici.

Soggetti con infezione da genotipo 3

L'efficacia di Maviret in soggetti naïve al trattamento o già trattati con associazioni 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 adulti naïve al trattamento senza cirrosi), EXPEDITION-8 (soggetti adulti naïve al trattamento con cirrosi) e SURVEYOR-2 Parte 3 (soggetti adulti con e senza cirrosi e/o già trattati).

Lo studio ENDURANCE-3 era parzialmente randomizzato, in aperto, con controllo attivo condotto su soggetti con infezione da genotipo 3 naïve al trattamento. I soggetti sono stati randomizzati (2:1) a Maviret per 12 settimane o all'associazione di sofosbuvir e daclatasvir per 12 settimane; successivamente lo studio ha incluso un terzo braccio (che era non randomizzato) con Maviret per 8 settimane. EXPEDITION-8 era uno studio a braccio singolo, in aperto, condotto su soggetti naïve al trattamento con cirrosi compensata e infezione da genotipo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sottoposti a trattamento con Maviret per 8 settimane. SURVEYOR-2 Parte 3 era uno studio in aperto che valutava l'efficacia di Maviret in soggetti già trattati con infezione da genotipo 3 non cirrotici e con cirrosi compensata per 16 settimane. 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 adulti 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 (SURVEYOR-2 Parte 3 ed EXPEDITION-8)

	Naïve al trattamento con cirrosi	Naïve al trattamento con cirrosi	Già trattati, con o senza cirrosi
	Maviret 8 settimane (N=63)	Maviret 12 settimane (N=40)	Maviret 16 settimane (N=69)
SVR	95,2% (60/63)	97,5% (39/40)	95,7% (66/69)
Esito per i soggetti senza SVR12			
FV durante il trattamento	0% (0/63)	0% (0/40)	1,4% (1/69)
Recidiva ^a	1,6% (1/62)	0% (0/39)	2,9% (2/68)
Altro ^b	3,2% (2/63)	2,5% (1/40)	0% (0/69)
SVR in base allo stato della cirrosi			
Senza cirrosi	ND	ND	95,5% (21/22)
Con cirrosi	95,2% (60/63)	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.

Soggetti con infezione da genotipo 3b

GT3b è un sottotipo riportato in un numero relativamente piccolo di pazienti infetti da HCV in Cina e in alcuni paesi del Sud e Sud-Est asiatico, ma raramente al di fuori di questa regione. Gli studi VOYAGE-1 e VOYAGE-2 sono stati condotti in Cina, Singapore e Corea del Sud in soggetti adulti con infezione HCV di genotipo 1-6 senza cirrosi (VOYAGE-1) o con cirrosi compensata (VOYAGE-2) che erano naïve al trattamento (TN) o già trattati con associazioni di interferone, peginterferone, ribavirina e/o sofosbuvir (TE-PRS). Tutti i soggetti senza cirrosi o con cirrosi compensata hanno ricevuto, rispettivamente, Maviret per 8 o 12 settimane ad eccezione dei soggetti GT3 TE-PRS che hanno ricevuto Maviret per 16 settimane. I tassi di SVR12 globale sono stati rispettivamente del 97,2% (352/362) e del 99,4% (159/160) in VOYAGE-1 e VOYAGE-2.

Tra i soggetti GT3b senza cirrosi, è stato osservato un tasso SVR12 numericamente inferiore del 58,3% (7/12) [62,5% (5/8) per i soggetti TN e del 50% (2/4) per i soggetti TE-PRS] rispetto ai soggetti GT3 senza cirrosi (92,9% (13/14)). Tre soggetti GT3b TN hanno manifestato recidiva e due soggetti GT3b TE-PRS hanno manifestato un fallimento virologico in trattamento. Tra i soggetti con cirrosi compensata, il tasso di SVR12 globale per i soggetti infetti da GT3b è stato dell'87,5% (7/8) [85,7% (6/7) per i soggetti TN e del 100% (1/1) per i soggetti TE-PRS] e del 100% (6/6) per i soggetti infetti da GT3a. Un soggetto GT3b TN ha manifestato una recidiva.

Tasso SVR12 globale da studi clinici in soggetti adulti naïve al trattamento o già trattati con o senza cirrosi

Nei soggetti naïve al trattamento (TN) o già trattati con associazioni di interferone, peginterferone, ribavirina e/o sofosbuvir (TE_PRS) che hanno ricevuto il trattamento per la durata raccomandata, il

97,5% (1 395/1 431) ha ottenuto una SVR12 globale mentre lo 0,2% (3/1 431) ha manifestato fallimento virologico durante il trattamento e lo 0,9% (12/1 407) ha manifestato una recidiva dopo il trattamento.

In soggetti TN o TE-PRS con cirrosi compensata che hanno ricevuto la durata raccomandata, il 97,1% (431/444) ha ottenuto una SVR12 (tra cui il 97,7% [335/343] di soggetti TN), mentre lo 0,2% (1/444) ha manifestato fallimento virologico durante il trattamento e lo 0,9% (4/434) 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 adulti 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 associazioni 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 nero; 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 \leq 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.

Studio clinico nei soggetti con compromissione renale

EXPEDITION-5 è uno studio in aperto condotto su 101 soggetti adulti con infezione da HCV GT1-6 senza cirrosi o con cirrosi compensata e malattia renale cronica (CKD) di stadio 3b, 4 o 5. I soggetti erano naïve al trattamento o già trattati con un'associazione di (peg)interferone, ribavirina e/o sofosbuvir e hanno ricevuto Maviret per 8, 12 o 16 settimane secondo la durata del trattamento autorizzata.

Dei 101 soggetti trattati, l'età mediana era di 58 anni (intervallo: 32-87); il 53% aveva un'infezione da HCV genotipo 1; il 27% aveva un'infezione da HCV genotipo 2; il 15% aveva un'infezione da HCV genotipo 3; il 4% aveva un'infezione da HCV genotipo 4; il 59% era di sesso maschile; il 73% era bianco; l'80% era naïve al trattamento anti-HCV; il 13% aveva cirrosi e il 65% aveva uno stato di fibrosi al basale F0 o F1; il 7% aveva una CKD di stadio 3b, il 17% aveva una CKD di stadio 4 e il 76% aveva una CKD di stadio 5 (tutti sottoposti a dialisi); 84 soggetti hanno ricevuto un trattamento di

8 settimane, 13 soggetti hanno ricevuto un trattamento di 12 settimane e 4 soggetti hanno ricevuto un trattamento di 16 settimane.

Il tasso di SVR12 globale era del 97% (98/101). Non ci sono stati fallimenti virologici.

Durata della risposta virologica sostenuta

In uno studio di follow-up a lungo termine (M13-576), il 99,5% (374/376) dei soggetti adulti che avevano ottenuto la SVR12 in precedenti studi clinici su Maviret ha mantenuto la SVR fino all'ultima visita di follow-up (durata mediana del follow-up: 35,5 mesi): il 100%, 99,6% e 95,8% dei soggetti che avevano ricevuto una terapia con Maviret di 8, 12 e 16 settimane, rispettivamente. Dei 2 soggetti che non hanno mantenuto la SVR, 1 ha manifestato una recidiva tardiva 390 giorni dopo la terapia con Maviret e l'altro soggetto ha manifestato una re-infezione da HCV con genotipo diverso.

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 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.

Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Maviret granulato per i dati dello studio clinico DORA Parte 2 che ha valutato la sicurezza e l'efficacia del dosaggio in base al peso di Maviret granulato per 8, 12 o 16 settimane in 80 bambini di età compresa tra 3 anni e meno di 12 anni.

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		
Biotrasformazione	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 solamente con glecaprevir 300 mg al giorno (N=6) o solamente con pibrentasvir 120 mg al giorno (N=8), la media geometrica dei valori della AUC₂₄ erano 13 600 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 4 800 e 1 430 ng·h/mL nei soggetti senza cirrosi (N=1 804) e 10 500 e 1 530 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 1 200 mg una volta al giorno (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 ≥ 45 kg.

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 (da 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 e di peso almeno di 45 kg. 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.

Maviret è disponibile in una formulazione in granulato per bambini di età compresa tra i 3 anni e meno di 12 anni e di peso compreso tra 12 kg e meno di 45 kg ed è dosato in base al peso corporeo. I bambini di peso uguale o superiore a 45 kg devono usare la formulazione in compresse. Poiché le formulazioni hanno profili farmacocinetici differenti, le compresse e il granulato rivestito non sono intercambiabili.

Le farmacocinetiche di glecaprevir e pibrentasvir non sono state stabilite nei bambini di età < 3 anni o di peso inferiore a 12 kg.

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 embrionale 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

5 anni.

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 astucci da 21 compresse) 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

Data del rinnovo più recente: 22 marzo 2022

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>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Maviret 50 mg/20 mg granulato rivestito in bustina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni bustina contiene 50 mg di glecaprevir e 20 mg di pibrentasvir.

Eccipienti con effetti noti

Ogni bustina di granulato rivestito contiene 26 mg di lattosio (come monoidrato) e 4 mg di propilene glicole.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato rivestito

Granuli di colore rosa e giallo.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Maviret granulato rivestito è indicato per il trattamento dell'infezione cronica da virus dell'epatite C (HCV) nei bambini di età maggiore o uguale a 3 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

Bambini di età compresa tra 3 anni e meno di 12 anni e di peso compreso tra 12 kg e meno di 45 kg
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. Il numero di bustine e il dosaggio in base al peso corporeo dei bambini sono mostrati nella Tabella 3. Le bustine devono essere assunte insieme al cibo una volta al giorno.

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
Genotipo 1, 2, 3, 4, 5, 6	8 settimane	8 settimane

Tabella 2: Durata del trattamento con Maviret raccomandata per pazienti che non hanno risposto a una precedente terapia con peginterferone + 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 della proteina non strutturale (NS)3/4A e/o un inibitore di NS5A, vedere paragrafo 4.4.

Tabella 3: Dosaggio raccomandato per i bambini di età compresa tra 3 anni e meno di 12 anni

Peso del bambino (kg)	Numero di bustine una volta al giorno (glecaprevir + pibrentasvir)
Da ≥ 12 a < 20 kg	3 bustine (150 mg + 60 mg)
Da ≥ 20 a < 30 kg	4 bustine (200 mg + 80 mg)
Da ≥ 30 a < 45 kg	5 bustine (250 mg + 100 mg)

Nei bambini di peso uguale o superiore a 45 kg si deve usare la dose per adulti di Maviret compresse. Fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto per il dosaggio di Maviret compresse rivestite con film.

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.

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 peginterferone + ribavirina +/- sofosbuvir, o sofosbuvir + ribavirina.

Pazienti con co-infezione da virus della immunodeficienza umana (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 di età inferiore a 3 anni o di peso inferiore a 12 kg non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili. I bambini di peso uguale o superiore a 45 kg devono usare la formulazione in compresse. Poiché le formulazioni hanno profili farmacocinetici diversi, le compresse e il granulato rivestito non sono intercambiabili. È pertanto necessario un trattamento completo con la stessa formulazione (vedere paragrafo 5.2).

Modo di somministrazione

Per uso orale

- I pazienti devono essere istruiti a prendere la dose raccomandata di Maviret con il cibo una volta al giorno.
- I granuli per la dose totale giornaliera (l'intero contenuto del numero richiesto di bustine, granuli rosa e gialli) devono essere cosparsi su una piccola quantità di alimento morbido a basso contenuto di acqua capace di aderire al cucchiaino e che possa essere ingerito senza masticare (ad es. burro di arachidi, crema di nocciole al cioccolato, formaggio morbido/cremoso, marmellata densa o yogurt greco).
- Non si devono utilizzare liquidi o alimenti che potrebbero gocciolare o scivolare dal cucchiaino in quanto il medicinale potrebbe dissolversi rapidamente e diventare meno efficace.
- La miscela di alimento e granulato deve essere ingerita immediatamente; i granuli non devono essere frantumati o masticati.
- Maviret granulato non deve essere somministrato tramite sonde per nutrizione enterale.

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 medicinali contenenti atazanavir, atorvastatina, simvastatina, dabigatran etexilato, etinilestradiolo, forti induttori della P-glicoproteina (P-gp) e del citocromo P450 (CYP)3A (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 eseguito 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

Negli studi MAGELLAN-1 e B16-439 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 generalmente osservata una 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 l'HCV 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 granulato contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

Propilene glicole

Questo medicinale contiene 4 mg di propilene glicole in ogni bustina.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per bustina, cioè essenzialmente "senza sodio".

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-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 4 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 CYP3A 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 (BSEP).

Non è attesa un'inibizione significativa di CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A6, UGT1A9, UGT1A4, UGT2B7, trasportatore di cationi organici (OCT)1, OCT2, trasportatore di anioni organici (OAT)1, OAT3, trasportatore di estrusione multifarmaco e di tossine (MATE)1 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. oxcabazepina, eslicabazepina, 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 4 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. Tutti gli studi di interazione sono stati condotti in individui adulti.

Tabella 4: 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)	↑ digossina	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 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 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 dell'aumento di ALT (vedere paragrafo 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 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 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 l'associazione. 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 l'associazione 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)	--	L'associazione 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 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 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 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

In studi clinici aggregati di Fase 2 e 3 condotti su soggetti adulti trattati con Maviret con infezione da HCV di genotipo 1, 2, 3, 4, 5 o 6, le reazioni avverse più comunemente segnalate (incidenza $\geq 10\%$) sono state cefalea e stanchezza. 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%.

Tabella delle reazioni avverse

Negli studi di Fase 2 e 3 registrativi condotti in soggetti adulti con infezione da HCV, con o senza cirrosi, trattati con Maviret per 8, 12 o 16 settimane, o durante l'esperienza post-commercializzazione, 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 ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), molto raro ($< 1/10\ 000$) o non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 5: Reazioni avverse identificate con Maviret

Frequenza	Reazioni avverse
<i>Disturbi del sistema immunitario</i>	
Non comune	angioedema
<i>Patologie del sistema nervoso</i>	
Molto comune	cefalea
<i>Patologie gastrointestinali</i>	
Comune	diarrea, nausea
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</i>	
Non nota	prurito
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>	
Molto comune	stanchezza
Comune	astenia
<i>Esami diagnostici</i>	
Comune	aumento della bilirubina totale

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 (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 soggetti adulti nello studio EXPEDITION-4 (n=104) e nello studio EXPEDITION-5 (n=101). Le reazioni avverse più comuni nei soggetti con compromissione renale severa sono state prurito (17%) e stanchezza (12%) nello studio EXPEDITION-4 e prurito (14,9%) nello studio EXPEDITION-5.

Reazioni avverse nei soggetti con trapianto di fegato o rene

La sicurezza di Maviret è stata valutata in 100 soggetti adulti 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 in più del 5% dei pazienti che hanno ricevuto Maviret per 12 settimane sono state cefalea (17%), stanchezza (16%), nausea (8%) e prurito (7%).

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

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

La sicurezza di Maviret nei bambini con infezione da HCV GT1-6 di età compresa tra 3 anni e meno di 12 anni si basa sui dati derivanti da uno studio di Fase 2/3 in aperto su 80 soggetti di età compresa tra 3 e < 12 anni trattati con Maviret granulato rivestito per 8, 12 o 16 settimane a una dose basata sul peso (DORA Parte 2). Le reazioni avverse osservate erano paragonabili a quelle osservate negli studi clinici di Maviret compresse rivestite con film condotti negli adolescenti e negli adulti. Diarrea, nausea e vomito si sono verificati con una frequenza leggermente superiore nei soggetti pediatrici rispetto agli adolescenti (rispettivamente: 3,8% vs 0%, 3,8% vs 0% e 7,5% vs 2,1%).

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 glicaprevir-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: antivirali per uso sistemico; antivirali ad azione diretta, codice ATC: J05AP57

Meccanismo d'azione

Maviret è una associazione 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, necessaria 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 sulla base degli studi di mappatura della resistenza al farmaco.

Attività antivirale

Nella Tabella 6 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 6. 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 della concentrazione inibente il 50% del virus (IC₅₀) analogamente bassi tra i genotipi.

Nella Tabella 7 sono elencati i valori della concentrazione efficace sul 50 % (EC₅₀) di glecaprevir e pibrentasvir verso repliconi chimerici che codificano NS3 o NS5A da isolati clinici.

Tabella 7. 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 a 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 sull'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 (compresa A30K+Y93H nel genotipo 3a) hanno evidenziato riduzioni della suscettibilità a pibrentasvir. Nel replicone del genotipo 3b, la presenza di polimorfismi naturali K30 e M31 in NS5A ha ridotto la suscettibilità a pibrentasvir di 24 volte rispetto all'attività di pibrentasvir nel replicone del genotipo 3a.

Negli studi clinici

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

Ventidue dei circa 2.300 soggetti adulti trattati con Maviret per 8, 12, o 16 settimane in studi clinici registrativi 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 le 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 le 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. Le sostituzioni in 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 adulti 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 le sostituzioni in NS3 emergenti dal trattamento V36A/M, R155K/T, A156G/T/V o D168A/T in 7 soggetti. Cinque 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.

Tredici dei 177 soggetti con infezione cronica da HCV GT1 (tutti i fallimenti virologici avevano infezione da GT1a) che erano stati sottoposti a trattamento con inibitore di NS5A + SOF, trattati con Maviret nello studio B16-439 per 12 settimane (9 su 13) o 16 settimane (4 su 13) hanno manifestato fallimento virologico. Tra i 13 fallimenti virologici, sono state osservate sostituzioni NS3 emergenti dal trattamento in 4 soggetti al momento del fallimento: A156V (n = 2) o R155W + A156G (n = 2); 3 di questi 4 soggetti avevano anche Q80K al basale e al momento del fallimento. Dodici dei 13 fallimenti virologici avevano uno o più polimorfismi NS5A rilevati nelle posizioni degli amminoacidi distintivi (M28V/T, Q30E/H/N/R, L31M/V, H58D, E62D/Q, o Y93H/N) al basale e 10 di 13 hanno sviluppato ulteriori sostituzioni NS5A (M28A/S/T (n = 3), Q30N (n = 1), L31M/V (n = 2), P32del (n = 1), H58D (n = 4), E62D (n = 1)) al momento del fallimento del trattamento.

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

È stata condotta un'analisi dei dati aggregati di soggetti adulti naïve al trattamento e di soggetti adulti 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=313), 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 77% dei soggetti (17/22) con A30K in NS5A al basale hanno ottenuto SVR12. La prevalenza complessiva di A30K e Y93H al basale era rispettivamente del 7,0% e del 4,8%. 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 (3,0%, 4/132) o Y93H (3,8%, 5/132).

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

Tabella 8: 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 PRS-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)
	ENDURANCE-5,6	Maviret per 8 settimane (n=75)
	SURVEYOR-1	Maviret per 12 settimane (n=32)
	SURVEYOR-2 ^c	Maviret per 8 settimane (n=58)
GT1-6	VOYAGE-1 ^f	Maviret per 8 settimane (GT1, 2, 4, 5, e 6 e GT3 TN) (n=356) o 16 settimane (solo soggetti GT3 TE) (n=6)

Soggetti TN e PRS-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)
GT5, 6	ENDURANCE-5,6	Maviret per 12 settimane (n=9)
GT1-6	VOYAGE-2 ^f	Maviret per 12 settimane (GT1, 2, 4, 5, e 6 e GT3 TN) (n=157) o 16 settimane (solo soggetti GT3 TE) (n=3)
GT1-6	EXPEDITION-8	Maviret per 8 settimane (n=343) (solo soggetti TN)
Soggetti affetti da CKD di stadio 3b, 4 e 5, con o senza cirrosi		
GT1-6	EXPEDITION-4	Maviret per 12 settimane (n=104)
GT1-6	EXPEDITION-5	Maviret per 8 settimane (n=84) o 12 settimane (n=13) o 16 settimane (n=4)
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)
GT1	B16-439	Maviret per 12 settimane (n=78) o 16 settimane (n=78) o Maviret + RBV per 12 settimane (n=21) ^g
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) ^a	Maviret per 8 settimane (n=44) o 16 settimane (n=3)
Bambini (tra 3 e < 12 anni)		
GT1-6	DORA (Parte 2) ^a	Maviret per 8 (n=78), 12 (n=1) o 16 settimane (n=1)

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

a. ENDURANCE-1 includeva 33 soggetti co-infettati da HIV-1. DORA includeva 3 soggetti coinfezati 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).

f. VOYAGE-1 e VOYAGE-2 sono stati studi regionali asiatici.

g. Maviret non è raccomandato per il ritrattamento di pazienti precedentemente esposti a inibitori di NS3/4A e/o di NS5A (vedere paragrafo 4.4).

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 adulti con malattia epatica compensata (con o senza cirrosi) trattati, che erano naïve al trattamento o già trattati con associazioni 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

un'associazione 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; l'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 nero; 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 9: SVR12 in soggetti adulti 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-1b, SURVEYOR-1, -2 ed EXPEDITION-1, 2^b, 4 e 8)

	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% (0/62)	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					
8 settimane	97,8% (226/231)	100% (26/26)	100% (13/13)	100% (1/1)	100% (9/9)
12 settimane	96,8% (30/31)	90,0% (9/10)	100% (8/8)	---	100% (1/1)
Esito per i soggetti senza SVR12					
FV durante il trattamento	0% (0/262)	0% (0/36)	0% (0/21)	0% (0/1)	0% (0/10)
Recidiva ^c	0,4% (1/256)	0% (0/35)	0% (0/20)	0% (0/1)	0% (0/10)
Altro ^d	1,9% (5/262)	2,8% (1/36)	0% (0/21)	0% (0/1)	0% (0/10)

FV: fallimento virologico

- a. La percentuale di soggetti precedentemente trattati con PRS è pari al 26%, 14%, 24%, 0% e 13% per i genotipi 1, 2, 4, 5, e 6, rispettivamente. Nessuno dei soggetti con GT5 era TE-PRS e 3 soggetti con GT6 erano TE-PRS.
- b. Include un totale di 154 soggetti con co-infezione da HIV-1 in ENDURANCE-1 e EXPEDITION-2 che hanno ricevuto la durata raccomandata.
- c. La recidiva è definita come HCV RNA \geq LLOQ dopo la risposta di fine trattamento tra coloro che hanno completato il trattamento.
- d. 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.

Studio clinico in soggetti con infezione da genotipo 5 o 6

Lo studio ENDURANCE-5,6 era uno studio in aperto su 84 soggetti adulti TN o TE-PRS con infezione da HCV GT5 (N=23) o GT6 (N=61). I soggetti senza cirrosi hanno ricevuto Maviret per 8 settimane e i soggetti con cirrosi compensata hanno ricevuto Maviret per 12 settimane. Degli 84 soggetti trattati, l'età mediana era di 59 anni (intervallo: 24-79), il 27% aveva un'infezione da HCV

genotipo 5, il 73% aveva un'infezione da HCV genotipo 6; il 54% era di sesso femminile, il 30% erabianca, il 68% era asiatica; il 90% era HCV TN; l'11% aveva una cirrosi compensata.

Il tasso di SVR12 globale era del 97,6% (82/84). Il tasso di SVR12 era del 95,7% (22/23) per i soggetti con infezione GT5 e del 98,4% (60/61) per i soggetti con infezione GT6. Un soggetto con infezione GT5 TN senza cirrosi ha manifestato una recidiva e un soggetto con infezione GT6 TN con cirrosi compensata ha manifestato fallimento virologico durante il trattamento.

Soggetti con infezione da genotipo 1, 2, 4, 5, o 6 con cirrosi trattati con Maviret per 8 settimane

La sicurezza e l'efficacia di Maviret, somministrato per 8 settimane a soggetti adulti con GT 1, 2, 4, 5 o 6 naïve al trattamento e con cirrosi compensata, sono state valutate in uno studio a braccio singolo e in aperto (EXPEDITION-8).

Dei 280 soggetti trattati, l'età mediana era di 60 anni (intervallo: 34-88); l'81,8% aveva un'infezione da HCV genotipo 1, il 10% aveva un'infezione da HCV genotipo 2, il 4,6% aveva un'infezione da HCV genotipo 4, lo 0,4% aveva un'infezione da HCV genotipo 5; il 3,2% aveva un'infezione da HCV genotipo 6; il 60% era di sesso maschile; il 9,6% era nero.

Il tasso di SVR12 globale era del 98,2% (275/280). Non ci sono stati fallimenti virologici.

Soggetti con infezione da genotipo 3

L'efficacia di Maviret in soggetti naïve al trattamento o già trattati con associazioni di peginterferone, ribavirina e/o sofosbuvir con infezione cronica da virus dell'epatite C genotipo 3, è stata dimostrata negli studi clinici ENDURANCE-3 (soggetti adulti naïve al trattamento senza cirrosi), EXPEDITION-8 (soggetti adulti naïve al trattamento con cirrosi) e SURVEYOR-2 Parte 3 (soggetti adulti con e senza cirrosi e/o già trattati).

Lo studio ENDURANCE-3 era parzialmente randomizzato, in aperto, con controllo attivo condotto su soggetti con infezione da genotipo 3 naïve al trattamento. I soggetti sono stati randomizzati (2:1) a Maviret per 12 settimane o all'associazione di sofosbuvir e daclatasvir per 12 settimane; successivamente lo studio ha incluso un terzo braccio (che era non randomizzato) con Maviret per 8 settimane. EXPEDITION-8 era uno studio a braccio singolo, in aperto, condotto su soggetti naïve al trattamento con cirrosi compensata e infezione da genotipo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 sottoposti a trattamento con Maviret per 8 settimane. SURVEYOR-2 Parte 3 era uno studio in aperto che valutava l'efficacia di Maviret in soggetti già trattati con infezione da genotipo 3 non cirrotici e con cirrosi compensata per 16 settimane. Tra i soggetti già trattati, il 46% (42/91) non aveva risposto a un precedente regime contenente sofosbuvir.

Tabella 10: SVR12 nei soggetti adulti 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 adulti 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 11: SVR12 nei soggetti con infezione da genotipo 3 con o senza cirrosi (SURVEYOR-2 Parte 3 ed EXPEDITION-8)

	Naïve al trattamento con cirrosi	Naïve al trattamento con cirrosi	Già trattati, con o senza cirrosi
	Maviret 8 settimane (N=63)	Maviret 12 settimane (N=40)	Maviret 16 settimane (N=69)
SVR	95,2% (60/63)	97,5% (39/40)	95,7% (66/69)
Esito per i soggetti senza SVR12			
FV durante il trattamento	0% (0/63)	0% (0/40)	1,4% (1/69)
Recidiva ^a	1,6% (1/62)	0% (0/39)	2,9% (2/68)
Altro ^b	3,2% (2/63)	2,5% (1/40)	0% (0/69)
SVR in base allo stato della cirrosi			
Senza cirrosi	ND	ND	95,5% (21/22)
Con cirrosi	95,2% (60/63)	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.

Soggetti con infezione da genotipo 3b

GT3b è un sottotipo riportato in un numero relativamente piccolo di pazienti infetti da HCV in Cina e in alcuni paesi del Sud e Sud-Est asiatico, ma raramente al di fuori di questa regione. Gli studi VOYAGE-1 e VOYAGE-2 sono stati condotti in Cina, Singapore e Corea del Sud in soggetti adulti con infezione HCV di genotipo 1-6 senza cirrosi (VOYAGE-1) o con cirrosi compensata (VOYAGE-2) che erano naïve al trattamento (TN) o già trattati con associazioni di interferone, peginterferone, ribavirina e/o sofosbuvir (TE-PRS). Tutti i soggetti senza cirrosi o con cirrosi compensata hanno ricevuto, rispettivamente, Maviret per 8 o 12 settimane ad eccezione dei soggetti GT3 TE-PRS che hanno ricevuto Maviret per 16 settimane. I tassi di SVR12 globale sono stati rispettivamente del 97,2% (352/362) e del 99,4% (159/160) in VOYAGE-1 e VOYAGE-2.

Tra i soggetti GT3b senza cirrosi, è stato osservato un tasso SVR12 numericamente inferiore del 58,3% (7/12) [62,5% (5/8) per i soggetti TN e del 50% (2/4) per i soggetti TE-PRS] rispetto ai soggetti GT3 senza cirrosi (92,9% (13/14)). Tre soggetti GT3b TN hanno manifestato recidiva e due soggetti GT3b TE-PRS hanno manifestato un fallimento virologico in trattamento. Tra i soggetti con cirrosi compensata, il tasso di SVR12 globale per i soggetti infetti da GT3b è stato dell'87,5% (7/8) [85,7% (6/7) per i soggetti TN e 100% (1/1) per i soggetti TE-PRS] e del 100% (6/6) per i soggetti infetti da GT3a. Un soggetto GT3b TN ha manifestato una recidiva.

Tasso SVR12 globale da studi clinici in soggetti adulti naïve al trattamento o già trattati con o senza cirrosi

Nei soggetti naïve al trattamento (TN) o già trattati con associazioni di interferone, peginterferone, ribavirina e/o sofosbuvir (TE-PRS) che hanno ricevuto il trattamento per la durata raccomandata, il 97,5% (1.395/1.431) ha ottenuto una SVR12 globale mentre lo 0,2% (3/1.431) ha manifestato

fallimento virologico durante il trattamento e lo 0,9% (12/1.407) ha manifestato una recidiva dopo il trattamento.

In soggetti TN o TE-PRS con cirrosi compensata che hanno ricevuto la durata raccomandata, il 97,1% (431/444) ha ottenuto una SVR12 (tra cui il 97,7% [335/343] di soggetti TN), mentre lo 0,2% (1/444) ha manifestato fallimento virologico durante il trattamento e lo 0,9% (4/434) 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 adulti 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 associazioni 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 nero; 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 \leq 100 mg/giorno, tacrolimus, sirolimus, everolimus, azatioprina, acido micofenolico, prednisone, e prednisolone.

Il tasso di SVR12 globale in soggetti sottoposti a trapianto era del 98,0% (98/100). Vi è stata una recidiva e nessun fallimento virologico durante il trattamento.

Studio clinico nei soggetti con compromissione renale

EXPEDITION-5 è uno studio in aperto condotto su 101 soggetti adulti con infezione da HCV GT1-6 senza cirrosi o con cirrosi compensata e malattia renale cronica (CKD) di stadio 3b, 4 o 5. I soggetti erano naïve al trattamento o già trattati con un'associazione di (peg)interferone, ribavirina e/o sofosbuvir e hanno ricevuto Maviret per 8, 12 o 16 settimane secondo la durata del trattamento autorizzata.

Dei 101 soggetti trattati, l'età mediana era di 58 anni (intervallo: 32-87); il 53% aveva un'infezione da HCV genotipo 1; il 27% aveva un'infezione da HCV genotipo 2; il 15% aveva un'infezione da HCV genotipo 3; il 4% aveva un'infezione da HCV genotipo 4; il 59% era di sesso maschile; il 73% era bianco; l'80% era naïve al trattamento anti-HCV; il 13% aveva cirrosi e il 65% aveva uno stato di fibrosi al basale F0 o F1; il 7% aveva una CKD di stadio 3b, il 17% aveva una CKD di stadio 4 e il 76% aveva una CKD di stadio 5 (tutti sottoposti a dialisi); 84 soggetti hanno ricevuto un trattamento di

8 settimane, 13 soggetti hanno ricevuto un trattamento di 12 settimane e 4 soggetti hanno ricevuto un trattamento di 16 settimane.

Il tasso di SVR12 globale era del 97% (98/101). Non ci sono stati fallimenti virologici.

Durata della risposta virologica sostenuta

In uno studio di follow-up a lungo termine (M13-576), il 99,5% (374/376) dei soggetti adulti che avevano ottenuto la SVR12 in precedenti studi clinici su Maviret ha mantenuto la SVR fino all'ultima visita di follow-up (durata mediana del follow-up: 35,5 mesi): il 100%, 99,6% e 95,8% dei soggetti che avevano ricevuto una terapia con Maviret di 8, 12 e 16 settimane, rispettivamente. Dei 2 soggetti che non hanno mantenuto la SVR, 1 ha manifestato una recidiva tardiva 390 giorni dopo la terapia con Maviret e l'altro soggetto ha manifestato una re-infezione da HCV con genotipo diverso.

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 di età ≥ 65 anni sono stati simili a quelli dei pazienti di età < 65 anni nei gruppi di trattamento.

Popolazione pediatrica

L'efficacia, la sicurezza e la farmacocinetica di Maviret nei soggetti di età compresa tra 3 e meno di 18 anni sono state dimostrate in uno studio in aperto che comprendeva due parti, DORA Parte 1 e Parte 2.

DORA Parte 1 ha valutato la sicurezza e l'efficacia di Maviret 300 mg/120 mg (tre compresse rivestite con film da 100 mg/40 mg) per 8 o 16 settimane in 47 adolescenti di età compresa tra 12 e meno di 18 anni. 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 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).

In DORA Parte 1 il tasso di SVR12 globale era del 100% (47/47). Nessun paziente ha manifestato fallimento virologico.

DORA Parte 2 ha valutato la sicurezza e l'efficacia della somministrazione di Maviret granulato in base al peso per 8, 12 o 16 settimane in 80 bambini di età compresa tra 3 anni e meno di 12 anni. Diciotto (18) soggetti hanno ricevuto la dose iniziale più bassa e 62 soggetti hanno ricevuto la dose finale raccomandata. L'età mediana era di 7 anni (intervallo: 3-11); il 73% aveva un'infezione da HCV genotipo 1, il 3% aveva un'infezione da genotipo 2, il 23% aveva un'infezione da HCV genotipo 3, il 3% aveva un'infezione da HCV genotipo 4; il 55% era di sesso femminile; il 6% era nera; il 97,5% era HCV TN; il 2,5% era stato sottoposto al trattamento con interferone; l'1% aveva una co-infezione da HIV; nessuno presentava cirrosi; il peso medio era di 26 kg (intervallo: (13 - 44).

In DORA Parte 2, il tasso complessivo di SVR12 per i soggetti che hanno ricevuto la dose finale raccomandata è stato del 98,4% (61/62). Nessun soggetto che ha assunto la dose finale raccomandata ha manifestato fallimento virologico. Un bambino di 9 anni con infezione da HCV GT3b, che aveva ricevuto la dose iniziale più bassa, ha manifestato fallimento virologico. Il bambino aveva K30R e V31M al basale e Y93H emergente dal trattamento alla recidiva in NS5A; in NS3 non sono state rilevate sostituzioni al basale o emergenti dal trattamento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Le proprietà farmacocinetiche dei componenti di Maviret sono elencate nella Tabella 12.

Tabella 12: Proprietà farmacocinetiche dei componenti di Maviret in soggetti sani

	Glecaprevir	Pibrentasvir
Assorbimento		
T _{max} (h) ^a per compresse	5,0	5,0
T _{max} (h) ^a per granulato	3,0-4,0	3,0-5,0
Effetto del cibo (rispetto a digiuno) ^b per compresse per adulto	↑ 83-163%	↑ 40-53%
Effetto del cibo (rispetto a digiuno) ^b per granulato	↑ 131-168%	↑ 56-115%
Distribuzione		
% legata alle proteine plasmatiche umane	97,5	>99,9
Rapporto sangue-plasma	0,57	0,62
Biotrasformazione		
Biotrasformazione	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 con contenuto di grassi da moderato ad elevato.
 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 solamente con glecaprevir 300 mg al giorno (N=6) o solamente con pibrentasvir 120 mg al giorno (N=8), la media geometrica dei valori della AUC₂₄ era 13.600 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 intrinseca 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 4.800 e 1.430 ng•h/mL nei soggetti senza cirrosi (N=1.804) e 10.500 e 1.530 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 inferiori del 34% 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 1 200 mg una volta al giorno (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 QD), ma ha mostrato

farmacocinetica lineare alle dosi ≥ 120 mg. L'aumento non lineare dell'esposizione a dosi < 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

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

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 (da 12 a 88 anni) analizzato, l'età non ha avuto un effetto clinicamente rilevante sull'esposizione a glecaprevir o a pibrentasvir.

Popolazione pediatrica

Alle dosi raccomandate in base al peso corporeo del paziente, l'esposizione a glecaprevir e pibrentasvir nei bambini di età compresa tra 3 e < 12 anni ricade nell'intervallo di esposizione efficace negli adulti ottenuto negli studi di Fase 2/3. Maviret è disponibile in compresse per soggetti di età compresa tra 12 e meno di 18 anni o di peso superiore a 45 kg. Il granulato non è stato studiato nei soggetti di età superiore ai 12 anni. Le compresse e il granulato non sono intercambiabili. Le farmacocinetiche di glecaprevir e pibrentasvir non sono state stabilite nei bambini di età < 3 anni o di peso inferiore a 12 kg.

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 a 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 embrionale 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 superiori (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 del granulato

Copovidone
Tocofersolan
Glicole propilenico monocaprilato
Diossido di silicio colloidale
Croscarmellosa sodica (solo nei granuli di glecaprevir)
Sodio stearil fumarato

Rivestimento del granulato

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione di conservazione particolare.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Maviret granulato rivestito viene fornito in bustine di polietilene tereftalato (PET) /alluminio/polietilene contenute in scatole di cartone. Ogni scatola contiene 28 bustine.

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/1/17/1213/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 luglio 2017
Data del rinnovo più recente: 22 marzo 2022

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**

PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti delle compresse rivestite con film

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Germania

oppure

AbbVie Logistics B.V
Zuiderzeelaan 53
8017 JV Zwolle
Paesi Bassi

Il foglio illustrativo stampato del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio del lotto in questione.

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti del granulato rivestito in bustina

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

CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

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

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

I requisiti per la presentazione degli PSURs 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.

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).

Agenzia Italiana del Farmaco