

**ANEXA I**  
**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Maviret 100 mg/40 mg comprimate filmate

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare comprimat filmat conține glecaprevir 100 mg și pibrentasvir 40 mg.

### Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză 7,48 mg (sub formă de lactoză monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat (comprimat).

Comprimat filmat biconvex, alungit, de culoare roz, cu dimensiuni de 18,8 mm x 10,0 mm, gravat pe o parte cu "NXT".

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Maviret este indicat pentru tratamentul hepatitei cronice cu virus C (HCC) la adulți și la copii cu vârsta de 3 ani și peste (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1).

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Maviret trebuie inițiat și monitorizat de către un medic cu experiență în tratamentul pacienților cu infecție cu virusul hepatitic C (VHC).

#### Doze

*Adulți, adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, sau copii cu greutatea de cel puțin 45 kg*  
Doza de Maviret recomandată este de 300 mg/120 mg (trei comprimate a 100 mg/ 40 mg), administrată pe cale orală, o dată pe zi, în timpul mesei(vezi pct. 5.2).

Durata recomandată a tratamentului cu Maviret pentru pacienții infectați cu VHC genotipul 1, 2, 3, 4, 5 sau 6 și cu boală hepatică compensată (cu sau fără ciroză) este prezentată în tabelul 1 și în tabelul 2.

**Tabel 1: Durata recomandată a tratamentului cu Maviret pentru pacienții netratați anterior pentru HCC**

Genotipul	Durata recomandată a tratamentului	
	Fără ciroză	Ciroză
GT 1, 2, 3, 4, 5, 6	8 săptămâni	8 săptămâni

**Tabel 2: Durata recomandată a tratamentului cu Maviret pentru pacienții care au avut eșec la tratamentul cu peg-IFN + ribavirină +/- sofosbuvir sau sofosbuvir + ribavirină**

Genotipul	Durata recomandată a tratamentului	
	Fără ciroză	Ciroză
GT 1, 2, 4-6	8 săptămâni	12 săptămâni
GT 3	16 săptămâni	16 săptămâni

Pentru pacienții care au avut eșec la tratamentul cu un NS3/4A- și/sau un inhibitor-NS5A, vezi pct. 4.4.

#### *Omiterea dozei*

În cazul omiterii unei doze de Maviret, doza prescrisă trebuie luată în interval de 18 ore de la momentul în care trebuia administrată. Dacă au trecut mai mult de 18 ore de la momentul în care Maviret este administrat de obicei, doza omisă **nu** mai trebuie luată, iar pacientul trebuie să ia următoarea doză conform schemei uzuale de administrare. Pacienții trebuie instruiți să nu ia o doză dublă.

În cazul în care apar vărsături în interval de 3 ore de la administrare, trebuie luată o doză suplimentară de Maviret. Dacă vărsăturile apar după mai mult de 3 ore de la administrare, nu este necesară administrarea unei doze suplimentare de Maviret.

#### *Vârșnici*

Nu este necesară ajustarea dozei de Maviret la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.1 și 5.2).

#### *Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei de Maviret la pacienții cu insuficiență renală de orice grad, incluzând pacienții care efectuează ședințe de dializă (vezi pct. 5.1 și 5.2).

#### *Insuficiență hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozei de Maviret la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A). Maviret nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh B) și este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C) (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

#### *Pacienți cu transplant hepatic sau renal*

Tratamentul de 12 săptămâni a fost evaluat și acesta se recomandă la pacienții cu sau fără ciroză, cu transplant hepatic sau renal (vezi pct. 5.1). Trebuie luată în considerare o durată a tratamentului de 16 săptămâni la pacienții infectați cu genotipul 3 și care au fost tratați anterior cu peg-IFN + ribavirină +/- sofosbuvir sau sofosbuvir + ribavirină.

#### *Pacienți cu infecție concomitentă HIV-1*

Urmați recomandările privind doza din tabelul 1 și 2. Pentru recomandări privind doza atunci când se utilizează concomitent medicamente antivirale, a se vedea pct. 4.5.

### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Maviret la copii cu vârsta sub 3 ani sau cu greutatea sub 12 kg nu au fost încă stabilite și nu sunt disponibile date.

Maviret sub formă de granule drajefiate este indicată pentru administrare la copii cu vârsta cuprinsă între 3 ani și mai puțin de 12 ani, cântărind între 12 -45 kg. Pentru recomandări privind dozajul în funcție de greutatea corporală, consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru Maviret granule drajefiate în plic. Deoarece formulările au profile farmacocinetice diferite, comprimatele filmate și granulele drajefiate nu sunt interschimbabile. Prin urmare, este necesar o tratament complet cu aceeași formulă (vezi pct. 5.2).

### Mod de administrare

Pentru administrare orală.

Pacienții trebuie instruiți să înghită comprimatele întregi cu alimente și să nu mestece, să nu zdrobească sau să nu rupă comprimatele, deoarece biodisponibilitatea medicamentului se poate modifica (vezi pct. 5.2).

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Pacienți cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C) (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.2).

Administrarea concomitentă cu medicamente care conțin atazanavir, atorvastatină, simvastatină, dabigatran etexilat, medicamente ce conțin etinilestradiol, inductori puternici ai CYP3A și gp-P (de exemplu rifampicină, carbamazepină, sunătoare (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, fenitoină și primidonă) (vezi pct. 4.5).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Reactivarea virusului hepatitic B

În timpul sau după tratamentul cu medicamente antivirale cu acțiune directă, au fost raportate cazuri de reactivare a virusului hepatitic B (VHB), unele dintre acestea fiind letale. Înainte de începerea tratamentului trebuie să fie efectuat la toți pacienții screening-ul pentru VHB. Pacienții cu infecție concomitentă cu VHC/VHB prezintă risc de reactivare a VHB și, în consecință, trebuie monitorizați și tratați conform ghidurilor clinice curente.

#### Insuficiență hepatică

Maviret nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh B) și este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C) (vezi pct. 4.2, 4.3 și 5.2).

#### Pacienții care au avut eșec la un tratament anterior care a conținut un inhibitor NS3/4A și/sau NS5A

În studiile MAGELLAN-1 și B16-439 au fost evaluați pacienții infectați cu genotipul 1 (și un număr foarte limitat de pacienți infectați cu genotipul 4) cu eșec anterior la tratamente care determină rezistență la glecaprevir/pibrentasvir (vezi pct. 5.1). Riscul de eșec la tratament a fost, așa cum era de așteptat, cel mai ridicat pentru acei pacienți care au fost expuși la ambele clase. Nu a fost stabilit un algoritm privind rezistența care să anticipeze riscul de eșec în funcție de rezistența inițială. În studiul MAGELLAN-1, rezistența cumulată la ambele clase a fost o constatare generală pentru pacienții care au avut eșec la repetarea tratamentului cu glecaprevir/pibrentasvir. Nu sunt date disponibile privind repetarea tratamentului pentru pacienții infectați cu genotipurile 2, 3, 5 sau 6. Maviret nu este recomandat pentru repetarea tratamentului la pacienții cu expunere prealabilă la inhibitori ai NS3/4A- și/sau NS5A.

## Interacțiuni medicamentoase

Nu se recomandă administrarea concomitentă cu mai multe medicamente, așa cum este detaliat la pct. 4.5.

### Utilizarea la pacienții cu diabet

Persoanele cu diabet pot prezenta un control glicemic ameliorat, care poate duce la hipoglicemie simptomatică, după inițierea tratamentului antiviral cu acțiune directă pentru VHC. La pacienții cu diabet care încep tratamentul antiviral cu acțiune directă, valorile glucozei trebuie monitorizate cu atenție, în special în primele 3 luni, iar medicamentele pentru diabet trebuie modificate după caz. Medicul responsabil de îngrijirea pacientului cu diabet trebuie informat când se inițiază tratamentul antiviral cu acțiune directă.

### Lactoză

Maviret conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Posibilitatea ca Maviret să influențeze efectul altor medicamente

Glecaprevir și pibrentasvir sunt inhibitori ai glicoproteinei P (gp-P), ai proteinei de rezistență în cancerul mamar (*breast cancer resistance protein*, BCRP) și ai polipeptidei transportoare de anioni organici (OATP) 1B1/3. Administrarea concomitentă cu Maviret poate crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor care sunt substraturi ale gp-P (de exemplu dabigatran etexilat, digoxină), BCRP (de exemplu rosuvastatină) sau OATP1B1/3 (de exemplu atorvastatină, lovastatină, pravastatină, rosuvastatină, simvastatină). Pentru recomandări specifice privind interacțiunile cu substraturile sensibile ale gp-P, BCRP și OATP1B1/3, vezi pct. 3. Pentru alte substraturi gp-P, BCRP sau OATP1B1/3, poate fi necesară ajustarea dozei.

*In vivo*, glecaprevir și pibrentasvir sunt inhibitori slabi ai citocromului P450 (CYP) 3A și ai uridin-glucuronozil-transferazei (UGT) 1A1. Nu s-au observat creșteri semnificative clinic ale expunerii la substraturile sensibile ale CYP3A (midazolam, felodipină) sau UGT1A1 (raltegravir) atunci când acestea sunt administrate concomitent cu Maviret.

*In vitro*, atât glecaprevir cât și pibrentasvir inhibă pompa de export a sărurilor biliare (*bile salt export pump*, BSEP).

Nu este de așteptat inhibarea relevantă a CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A6, UGT1A9, UGT1A4, UGT2B7, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 sau MATE2K.

### Pacienți tratați cu antagoniști ai vitaminei K

Deoarece funcția hepatică se poate modifica în timpul tratamentului cu Maviret, se recomandă monitorizarea atentă a valorilor raportului internațional normalizat (INR).

### Posibilitatea ca alte medicamente să influențeze efectul Maviret

#### *Utilizarea cu inductori puternici de gp-P/CYP3A*

Medicamentele care sunt inductori puternici ai gp-P și CYP3A (de exemplu rifampicină, carbamazepină, sunătoare (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, fenitoină și primidonă) pot să scadă semnificativ concentrațiile plasmatice de glecaprevir sau pibrenasvir, fapt ce poate duce la un efect terapeutic redus al Maviret sau la pierderea răspunsului virologic. Este contraindicată administrarea concomitentă a acestor medicamente cu Maviret (vezi pct. 4.3).

Administrarea concomitentă a Maviret cu medicamente care sunt inductori moderați ai gp-P /CYP3A poate să scadă concentrațiile plasmatice ale glecaprevir și pibrentasvir (de exemplu oxcarbazepină, eslicarbazepină, lumacaftor, crizotinib). Nu se recomandă administrarea concomitentă de inductori moderați cu Maviret (vezi pct. 4.4).

Glecaprevir și pibrentasvir sunt substraturi ale transportorilor de eflux gp-P și/sau BCRP. Glecaprevir este, de asemenea, un substrat al transportorilor de recaptare hepatică OATP1B1/3. Administrarea concomitentă a Maviret cu medicamente care inhibă gp-P și BCRP ( de exemplu ciclosporină, cobicistat, dronedaronă, itraconazol, ketoconazol, ritonavir) pot să încetinească eliminarea glecaprevirului și pibrentasvirului, crescând astfel expunerea plasmatică la antivirale. Medicamentele care inhibă OATP1B1/3 (de exemplu elvitegravir, ciclosporină, darunavir, lopinavir) cresc concentrațiile plasmatice ale glecaprevir.

#### Interacțiuni medicamentoase cunoscute și alte interacțiuni medicamentoase posibile

Tabelul 3 prezintă efectul raportului mediilor celor mai mici pătrate (interval de încredere 90%) pentru concentrația plasmatică a Maviret și a unor medicamente uzuale administrate concomitent. Direcția săgeții indică direcția modificării expunerilor ( $C_{max}$ , ASC și  $C_{min}$ ) la glecaprevir, pibrentasvir și medicamentul administrat concomitent ( $\uparrow$  = creștere (peste 25%),  $\downarrow$  = scădere (mai mult de 20%),  $\leftrightarrow$  = nicio modificare (o scădere egală sau mai mică de 20% sau o creștere egală sau mai mică de 25%). Această listă nu este exclusivă. Toate studiile privind interacțiunile medicamentoase au fost efectuate la adulți.

**Tabel 3: Interacțiuni între Maviret și alte medicamente**

Medicament în funcție de ariile terapeutice/mecanismul posibil de interacțiune	Efectul asupra concentrațiilor plasmatice ale medicamentului	$C_{max}$	ASC	$C_{min}$	Observații clinice
<b>ANTAGONIȘTI AI RECEPTORILOR ANGIOTENSINEI II</b>					
Losartan 50 mg o singură doză	$\uparrow$ losartan	2,51 (2,00; 3,15)	1,56 (1,28; 1,89)	--	Nu este necesară ajustarea dozei.
	$\uparrow$ losartan acid carboxilic	2,18 (1,88; 2,53)	$\leftrightarrow$	--	
Valsartan 80 mg o singură doză  (Inhibarea OATP1B1/3)	$\uparrow$ valsartan	1,36 (1,17; 1,58)	1,31 (1,16; 1,49)	--	Nu este necesară ajustarea dozei.
<b>ANTIARITMICE</b>					
Digoxină 0,5 mg o singură doză  (Inhibarea gp-P)	$\uparrow$ digoxină	1,72 (1,45; 2,04)	1,48 (1,40; 1,57)	--	Se recomandă prudență și monitorizarea concentrației terapeutice a digoxinei.
<b>ANTICOAGULANTE</b>					
Dabigatran etexilat 150 mg o singură doză  (Inhibarea gp-P)	$\uparrow$ dabigatran	2,05 (1,72; 2,44)	2,38 (2,11; 2,70)	--	Administrarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3).

<b>ANTICONVULSIVANTE</b>					
Carbamazepină 200 mg de 2 ori pe zi  (Inducția gp-P/CYP3A)	↓ glecaprevir	0,33 (0,27; 0,41)	0,34 (0,28; 0,40)	--	Administrarea concomitentă poate duce la reducerea efectului terapeutic al Maviret și este contraindicată (vezi pct. 4.3).
	↓ pibrentasvir	0,50 (0,42; 0,59)	0,49 (0,43; 0,55)	--	
Fenitoină, Fenobarbital, primidonă	Nu a fost studiat. Este de așteptat: ↓ glecaprevir și ↓ pibrentasvir				
<b>ANTIMICOBACTERIENE</b>					
Rifampicină 600 mg o singură doză  (Inhibarea OATP1B1/3)	↑ glecaprevir	6,52 (5,06; 8,41)	8,55 (7,01; 10,4)	--	Administrarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3).
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Rifampicină 600 mg o dată pe zi <sup>a</sup>  (Inducția gp-P/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)	--	
<b>MEDICAMENTE CARE CONȚIN ETINILESTRADIOL</b>					
Etinilestradiol (EE)/Norgestim 35 μg/250 μg o dată pe zi	↑ EE	1,31 (1,24; 1,38)	1,28 (1,23; 1,32)	1,38 (1,25; 1,52)	Administrarea concomitentă a Maviret cu medicamente care conțin etinilestradiol este contraindicată din cauza riscului creșterii ALT (vezi pct. 4.3). Nu este necesară ajustarea dozei de levonorgestrel, noretidronă sau norgestim administrate drept contraceptiv progestronic.
	↑ norelgestromin	↔	1,44 (1,34; 1,54)	1,45 (1,33; 1,58)	
	↑ norgestrel	1,54 (1,34; 1,76)	1,63 (1,50; 1,76)	1,75 (1,62; 1,89)	
EE/Levonorgestrel 20 μg/100 μg o dată pe zi	↑ EE	1,30 (1,18; 1,44)	1,40 (1,33; 1,48)	1,56 (1,41; 1,72)	
	↑ norgestrel	1,37 (1,23; 1,52)	1,68 (1,57; 1,80)	1,77 (1,58; 1,98)	
<b>PREPARATE PE BAZĂ DE PLANTE</b>					
Sunătoare ( <i>Hypericum perforatum</i> )  (Inducția gp-P/CYP3A)	Nu a fost studiat. Este de așteptat: ↓ glecaprevir și ↓ pibrentasvir				Administrarea concomitentă poate duce la reducerea efectului terapeutic al Maviret și este contraindicată (vezi pct. 4.3)
<b>MEDICAMENTE ANTIVIRALE ANTI-HIV</b>					
Atazanavir + ritonavir 300/100 mg o dată pe zi <sup>b</sup>	↑ glecaprevir	≥4,06 (3,15; 5,23)	≥6,53 (5,24; 8,14)	≥14,3 (9,85; 20,7)	Administrarea concomitentă cu atazanavir este contraindicată din cauza riscului de creștere a ALT (vezi pct. 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 o dată pe zi	↑ glecaprevir	3,09 (2,26; 4,20)	4,97 (3,62; 6,84)	8,24 (4,40; 15,4)	Administrarea concomitentă cu darunavir nu este recomandată.
	↔ pibrentasvir	↔	↔	1,66 (1,25; 2,21)	

Efavirenz/emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil 600/200/300 mg o dată pe zi.	↑ tenofovir	↔	1,29 (1,23; 1,35)	1,38 (1,31; 1,46)	Administrarea concomitentă cu efavirenz poate duce la reducerea efectului terapeutic al Maviret și nu este recomandată. Nu sunt de așteptat interacțiuni semnificative clinic cu fumarat de tenofovir disoproxil.
	Efectul efavirenz/emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil asupra glecaprevir și pibrentasvir nu a fost cuantificat în mod direct în cadrul acestui studiu, însă expunerile la glecaprevir și pibrentasvir au fost semnificativ mai mici decât la controalele anterioare.				
Elvitegravir/cobicistat/emtricitabină/tenofovir alafenamidă  (Inhibarea gp-P, BCRP și OATP prin cobicistat, inhibarea OATP prin elvitegravir)	↔ tenofovir	↔	↔	↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
	↑ 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 de două ori pe zi	↑ glecaprevir	2,55 (1,84; 3,52)	4,38 (3,02; 6,36)	18,6 (10,4; 33,5)	Administrarea concomitentă nu este recomandată.
	↑ pibrentasvir	1,40 (1,17; 1,67)	2,46 (2,07; 2,92)	5,24 (4,18; 6,58)	
Raltegravir 400 mg de 2 ori pe zi  (Inhibarea UGT1A1)	↑ raltegravir	1,34 (0,89; 1,98)	1,47 (1,15; 1,87)	2,64 (1,42; 4,91)	Nu este necesară ajustarea dozei.
<b>MEDICAMENTE ANTIVIRALE ANTI-VHC</b>					
Sofosbuvir 400 mg o singură doză  (Inhibarea gp-P/BCRP)	↑ sofosbuvir	1,66 (1,23; 2,22)	2,25 (1,86; 2,72)	--	Nu este necesară ajustarea dozei.
	↑ GS-331007	↔	↔	1,85 (1,67; 2,04)	
	↔ glecaprevir	↔	↔	↔	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	↔	
<b>INHIBITORI DE HMG-COA REDUCTAZĂ</b>					
Atorvastatină 10 mg o dată pe zi  (Inhibarea OATP1B1/3, gp-P, BCRP, CYP3A)	↑ atorvastatină	22,0 (16,4; 29,5)	8,28 (6,06; 11,3)	--	Administrarea concomitentă cu atorvastatină și simvastatină este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Simvastatină 5 mg o dată pe zi  (Inhibarea OATP1B1/3, gp-P, BCRP)	↑ simvastatină	1,99 (1,60; 2,48)	2,32 (1,93; 2,79)	--	
	↑ acid simvastatinic	10,7 (7,88; 14,6)	4,48 (3,11; 6,46)	--	
Lovastatină 10 mg o dată pe zi  (Inhibarea OATP1B1/3, gp-P, BCRP)	↑ lovastatină	↔	1,70 (1,40; 2,06)	--	Administrarea concomitentă nu este recomandată. Dacă se utilizează lovastatină, doza nu trebuie să depășească 20 mg/zi și pacienții trebuie monitorizați.
	↑ acid lovastatinic	5,73 (4,65; 7,07)	4,10 (3,45; 4,87)	--	



Pravastatină 10 mg o dată pe zi  (Inhibarea OATP1B1/3)	↑ pravastatină	2,23 (1,87; 2,65)	2,30 (1,91; 2,76)	--	Se recomandă prudență. Doza de pravastatină nu trebuie să depășească 20 mg pe zi, iar doza de rosuvastatină nu trebuie să depășească 5 mg pe zi.
Rosuvastatină 5 mg o dată pe zi  (Inhibarea OATP1B1/3, BCRP)	↑ rosuvastatină	5,62 (4,80; 6,59)	2,15 (1,88, 2,46)	--	
Fluvastatină, Pitavastatină	Nu a fost studiat. Este de așteptat: ↑ fluvastatină și ↑ pitavastatină				Sunt posibile interacțiuni cu fluvastatină și pitavastatină și se recomandă prudență în timpul administrării concomitente. Se recomandă o doză mică de statină la inițierea tratamentului AAD.
<b>IMUNOSUPRESOARE</b>					
Ciclosporină 100 mg o singură doză	↑ glecaprevir <sup>c</sup>	1,30 (0,95; 1,78)	1,37 (1,13; 1,66)	1,34 (1,12; 1,60)	Maviret nu este recomandat la pacienții care necesită doze stabile de ciclosporină > 100 mg pe zi. Dacă nu se poate evita asocierea, se poate utiliza dacă beneficiul depășește riscul și se face o monitorizare clinică atentă.
	↑ pibrentasvir	↔	↔	1,26 (1,15; 1,37)	
Ciclosporină 400 mg o singură doză	↑ glecaprevirc	4,51 (3,63; 6,05)	5,08 (4,11; 6,29)	--	Dacă nu se poate evita asocierea, se poate utiliza dacă beneficiul depășește riscul și se face o monitorizare clinică atentă.
	↑ pibrentasvir	↔	1,93 (1,78; 2,09)	--	
Tacrolimus 1 mg o singură doză  (Inhibarea CYP3A4 și gp-P)	↑ tacrolimus	1,50 (1,24; 1,82)	1,45 (1,24; 1,70)	--	Administrarea concomitentă de Maviret și tacrolimus trebuie utilizată cu prudență. Se așteaptă creșterea expunerii la tacrolimus. Prin urmare, se recomandă o monitorizare terapeutică a medicamentului tacrolimus și o ajustare a dozei de tacrolimus efectuată corespunzător.
	↔ glecaprevir	↔	↔	↔	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	↔	

<b>INHIBITORI AI POMPEI DE PROTONI</b>					
Omeprazol 20 mg o dată pe zi  (Crește pH-ul gastric)	↓ glecaprevir	0,78 (0,60; 1,00)	0,71 (0,58; 0,86)	--	Nu este necesară ajustarea dozei.
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Omeprazol 40 mg o dată pe zi (cu 1 oră înainte de micul dejun)	↓ glecaprevir	0,36 (0,21; 0,59)	0,49 (0,35; 0,68)	--	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Omeprazol 40 mg o dată pe zi (seara fără alimente)	↓ glecaprevir	0,54 (0,44; 0,65)	0,51 (0,45; 0,59)	--	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
<b>ANTAGONIȘTI AI VITAMINEI K</b>					
Antagoniști ai vitaminei K	Nu a fost studiat.				Se recomandă monitorizarea atentă a INR pentru toți antagoniștii vitaminei K, din cauza modificărilor funcției hepatice în timpul tratamentului cu Maviret.

AAD= antiviral cu acțiune directă

- Efectul rifampicinei asupra glecaprevir și pibrentasvir la 24 ore după administrarea ultimei doze de rifampicină.
- Este raportat efectul atazanavir și ritonavir asupra primei doze de glecaprevir și pibrentasvir.
- Pacienții la care s-a efectuat transplant, infectați cu VHC, cărora li s-a administrat o doză mediană de ciclosporină de 100 mg pe zi, au avut expuneri la glecaprevir crescute de 2,4-ori față de cei cărora nu li s-a administrat ciclosporină.

Au fost efectuate studii suplimentare privind interacțiunea medicamentoasă cu următoarele medicamentele și nu au fost evidențiate interacțiuni semnificative din punct de vedere clinic cu Maviret: abacavir, amlodipină, buprenorfină, cafeină, dextrometorfan, dolutegravir, emtricitabină, felodipină, lamivudină, lamotrigină, metadonă, midazolam, naloxonă, noretindronă sau alte contraceptive care conțin numai progestogen, rilpivirină, tenofovir alafenamidă și tolbutamidă.

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

##### Sarcina

Nu se cunosc sau sunt date limitate provenite din utilizarea glecaprevir sau pibrentasvir la femeile gravide (mai puțin de 300 rezultate obținute în timpul sarcinilor).

Studiile efectuate cu glecaprevir sau pibrentasvir la șobolani/șoareci nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere. A fost observată toxicitate maternă asociată cu pierderea embrionului sau fătului la iepurii la care a fost administrat glecaprevir, ceea ce a împiedicat evaluarea glecaprevir la această specie, la expuneri corespunzătoare celor determinate de dozele utilizate în clinică (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, utilizarea Maviret nu este recomandată în timpul sarcinii.

##### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă glecaprevir sau pibrentasvir se excretă în laptele uman. Datele farmacocinetice la animale au evidențiat excreția glecaprevir și a pibrentasvir în lapte (pentru informații detaliate, vezi pct. 5.3). Nu se poate exclude un risc pentru copilul alăptat. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a nu începe tratamentul cu Maviret, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru mamă.

## Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul glecaprevir și/sau pibrentasvir asupra fertilității la om. Studiile la animale efectuate cu glecaprevir sau pibrentasvir nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare asupra fertilității la expuneri mai mari decât expunerile la om pentru doza recomandată (vezi pct. 5.3).

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Maviret nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

În fazele 2 și 3 grupate ale studiilor clinice cu subiecți adulți, cărora li se administrează tratament cu Maviret pentru infecțiile cu VHC genotip 1, 2, 3, 4, 5 sau 6, reacțiile adverse cel mai frecvent raportate (incidență  $\geq 10\%$ ) au fost cefaleea și fatigabilitatea. Mai puțin de 0,1% dintre subiecții tratați cu Maviret au avut reacții adverse grave (accident vascular cerebral ischemic tranzitor). Procentul subiecților tratați cu Maviret care au oprit definitiv tratamentul din cauza reacțiilor adverse a fost de 0,1%. Tipul și severitatea reacțiilor adverse la subiecții cu ciroză au fost comparabile, în general, cu cele observate la subiecții fără ciroză.

#### Lista în format tabelar a reacțiilor adverse

Următoarele reacții adverse au fost identificate în studiile de fază 2 și 3 pentru autorizare la pacienții adulți infectați cu VHC, cu sau fără ciroză cărora li s-a administrat Maviret timp de 8, 12 sau 16 săptămâni sau în timpul experienței de după punerea pe piață. Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos în funcție de clasa de aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ) sau cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

**Tabelul 4: Reacții adverse identificate la Maviret**

<b>Frecvența</b>	<b>Reacții adverse</b>
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	
Mai puțin frecvente	angioedem
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	
Foarte frecvente	cefalee
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	
Frecvente	diaree, greață
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	
Necunoscută	prurit
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	
Foarte frecvente	fatigabilitate
Frecvente	astenie

#### Descrierea reacțiilor adverse selectate

*Reacții adverse la subiecții cu insuficiență renală severă, incluzând subiecții care efectuează ședințe de dializă*

Siguranța Maviret la subiecții cu boli renale cronice (incluzând subiecții care efectuează ședințe de dializă) și infecție cronică cu VHC genotipurile 1, 2, 3, 4, 5 sau 6 cu boală hepatică compensată (cu sau fără ciroză) a fost evaluată la adulți în EXPEDITION-4 (n=104) și EXPEDITION-5 (n=101). Cele

mai frecvente reacții adverse la subiecții cu insuficiență renală severă au fost pruritul (17%) și fatigabilitatea (12%) în EXPEDITION-4 și pruritul (14.9%) în EXPEDITION-5.

#### *Reacții adverse la subiecții cu transplant hepatic sau renal*

Siguranța Maviret a fost evaluată la 100 pacienți adulți cu infecție cronică cu VHC genotip 1, 2, 3, 4 sau 6, fără ciroză (MAGELLAN-2), cărora li s-a efectuat transplant hepatic sau renal. Profilul general de siguranță la pacienții cu transplant a fost comparabil cu cel observat la subiecții din studiile de fază 2 și 3. Reacțiile adverse observate la mai mult sau egal cu 5% dintre subiecții cărora li sa administrat Maviret timp de 12 săptămâni au fost cefaleea (17%), oboseala (16%), greața (8%) și pruritul (7%).

#### *Siguranța la subiecții co-infecțați VHC/HIV-1*

Profilul general de siguranță la subiecții adulți co-infecțați VHC/HIV-1 (ENDURANCE-1 și EXPEDITION-2) a fost comparabil cu cel observat la subiecții adulți infectați doar cu VHC.

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța utilizării Maviret la adolescenții infectați cu VHC GT1-6 se bazează pe datele dintr-un studiu deschis de Fază 2/3 (DORA-Partea 1) cu 47 subiecți cu vârsta de 12 ani până la <18 ani tratați cu Maviret timp de 8 până la 16 săptămâni. Reacțiile adverse observate au fost comparabile cu cele observate în studiile clinice cu Maviret efectuate la adulți.

#### *Creșterea concentrației serice a bilirubinei*

Au fost observate creșteri ale concentrației serice a bilirubinei totale de cel puțin 2 ori limita superioară a valorii normale (LSVN) la 1,3% dintre subiecți, în asociere cu inhibarea mediată de glecaprevir a transportorilor de bilirubină și a metabolizării. Creșterile concentrației de bilirubină au fost asimptomatice, tranzitorii și au apărut de obicei la începutul tratamentului. Creșterile concentrațiilor serice de bilirubină indirectă au fost predominante și nu au fost asociate cu creșterea valorilor serice ale ALT. Hiperbilirubinemia directă a fost raportată la 0,3% dintre subiecți.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

## **4.9 Supradozaj**

Cele mai mari doze înregistrate administrate voluntarilor sănătoși sunt 1200 mg o dată pe zi, timp de 7 zile, pentru glecaprevir și 600 mg o dată pe zi, timp de 10 zile, pentru pibrentasvir. Creșteri asimptomatice ale concentrațiilor serice de ALT (> 5 x LSVN) au fost observate la 1 din 70 de subiecți sănătoși, după administrarea de doze repetate de glecaprevir (700 mg sau 800 mg) o dată pe zi, timp de ≥ 7 zile. În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat pentru orice semne și simptome de toxicitate (vezi pct. 4.8). Trebuie să se instituie imediat tratament simptomatic adecvat. Glecaprevir și pibrentasvir nu sunt eliminate semnificativ prin hemodializă.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Antivirale pentru utilizare sistemică, medicamente antivirale cu acțiune directă, codul ATC: J05AP57 glecaprevir și pibrentasvir

## Mecanism de acțiune

Maviret este o combinație cu doze fixe de două medicamente antivirale cu acțiune directă împotriva tuturor genotipurilor, glecaprevir (inhibitor de protează NS3/4A) și pibrentasvir (inhibitor NS5A), care vizează mai multe etape ale ciclului de viață al VHC.

### *Glecaprevir*

Glecaprevir este un inhibitor al proteazei VHC NS3/4A pentru toate genotipurile; proteaza VHC NS3/4A este necesară pentru scindarea proteolitică a poliproteinei codificate de VHC (în formele mature ale proteinelor NS3, NS4A, NS4B, NS5A și NS5B) și este esențială pentru replicarea virusului.

### *Pibrentasvir*

Pibrentasvir este un inhibitor al VHC NS5A pentru toate genotipurile; VHC NS5A este esențial pentru replicarea ARN-ului viral și asamblarea virionului. Mecanismul de acțiune al pibrentasvir a fost caracterizat pe baza activității antivirale în culturi celulare și a studiilor de rezistență la medicament.

## Activitate antivirală

Valorile  $CE_{50}$  ale glecaprevir și pibrentasvir împotriva repliconilor cu lungime completă sau chimerici care codifică NS3 sau NS5A din tulpinile de laborator sunt prezentate în Tabelul 5.

**Tabelul 5. Activitatea glecaprevir și pibrentasvir împotriva liniilor celulare ale repliconilor VHC de genotip 1-6**

Genotipul VHC	Glecaprevir $CE_{50}$ , nM	Pibrentasvir $CE_{50}$ , nM
1a	0,85	0,0018
1b	0,94	0,0043
2a	2,2	0,0023
2b	4,6	0,0019
3a	1,9	0,0021
4a	2,8	0,0019
5a	NA	0,0014
6a	0,86	0,0028

NA = nu este disponibil

Activitatea *in vitro* a glecaprevir a fost studiată, de asemenea, într-o analiză biochimică, cu valori similare scăzute ale  $CI_{50}$  în rândul genotipurilor.

Valorile  $CE_{50}$  ale glecaprevir și pibrentasvir împotriva repliconilor chimerici care codifică NS3 sau NS5A în izolatele clinice sunt prezentate în Tabelul 6.

**Tabelul 6. Activitatea glecaprevir și pibrentasvir împotriva repliconilor tranzitorii care conțin NS3 sau NS5A din genotipurile VHC 1-6 izolate clinic**

Genotipul VHC	Glecaprevir		Pibrentasvir	
	Numărul de izolate clinice	Valoarea mediană a CE <sub>50</sub> , nM (interval)	Numărul de izolate clinice	Valoarea mediană a CE <sub>50</sub> , nM (interval)
1a	11	0,08 (0,05 – 0,12)	11	0,0009 (0,0006 – 0,0017)
1b	9	0,29 (0,20 – 0,68)	8	0,0027 (0,0014 – 0,0035)
2a	4	1,6 (0,66 – 1,9)	6	0,0009 (0,0005 – 0,0019)
2b	4	2,2 (1,4 – 3,2)	11	0,0013 (0,0011 – 0,0019)
3a	2	2,3 (0,71 – 3,8)	14	0,0007 (0,0005 – 0,0017)
4a	6	0,41 (0,31 – 0,55)	8	0,0005 (0,0003 – 0,0013)
4b	NA	NA	3	0,0012 (0,0005 – 0,0018)
4d	3	0,17 (0,13 – 0,25)	7	0,0014 (0,0010 – 0,0018)
5a	1	0,12	1	0,0011
6a	NA	NA	3	0,0007 (0,0006 – 0,0010)
6e	NA	NA	1	0,0008
6p	NA	NA	1	0,0005

NA = nu este disponibil

## Rezistență

### *În culturi celulare*

Substituțiile de aminoacizi în NS3 sau NS5A selectate în cultura celulară sau importante pentru clasa de inhibitori au fost caracterizate fenotipic în repliconi.

Substituțiile importante pentru clasa inhibitorului proteazei VHC la pozițiile 36, 43, 54, 55, 56, 155, 166 sau 170 din NS3 nu au avut niciun impact asupra activității glecaprevir. Substituțiile aminoacidului la poziția 168 în NS3 nu au avut un impact asupra genotipului 2, în timp ce unele substituții la poziția 168 au redus sensibilitatea la glecaprevir de până la 55 de ori (genotipurile 1, 3, 4) sau au redus sensibilitatea cu > 100 de ori (genotipul 6). Unele substituții la poziția 156 au redus sensibilitatea la glecaprevir (genotipurile 1 până la 4) cu > 100 de ori. Substituțiile aminoacidului la poziția 80 nu au redus sensibilitatea la glecaprevir, cu excepția Q80R din genotipul 3a, care a redus sensibilitatea la glecaprevir de 21 de ori.

Substituțiile unice importante pentru clasa inhibitorului NS5A la pozițiile 24, 28, 30, 31, 58, 92 sau 93 din NS5A în genotipurile 1 până la 6 nu au avut niciun impact asupra activității pibrentasvir. În mod specific în genotipul 3a, A30K sau Y93H nu au avut niciun impact asupra activității pibrentasvir. Unele asocieri de substituții la genotipurile 1a și 3a (incluzând A30K + Y93H în genotipul 3a) au determinat reduceri ale sensibilității la pibrentasvir. În repliconul genotipului 3b, prezența în mod natural a polimorfismului K30 și M31 în NS5A reduce sensibilitatea la pibrentasvir de 24 de ori față de activitatea pibrentasvir asupra repliconului de genotip 3a.

### *În studii clinice*

#### Studii la subiecți adulți netratați anterior și la subiecți tratați anterior cu peginterferon (pegINF), ribavirină (RBV) și/sau sofosbuvir, cu sau fără ciroză

Douăzeci și doi dintre cei aproximativ 2300 de subiecți tratați cu Maviret timp de 8, 12 sau 16 săptămâni în studiile clinice de fază 2 și 3 pentru autorizare au prezentat eșec virologic (2 cu infecție cu genotipul 1, 2 cu genotipul 2, 18 cu genotipul 3).

Dintre cei 2 subiecți infectați cu genotip 1 care au prezentat eșec virologic, unul a prezentat substituții A156V în NS3 și Q30R/L31M/H58D în NS5A apărute la tratament, iar unul a prezentat substituții Q30R/H58D (în timp ce Y93N a fost prezentă la momentul inițial și după tratament) în NS5A.

La cei 2 subiecți infectați cu genotip 2, nu au fost observate substituții în NS3 sau NS5A apărute la tratament (polimorfismul M31 din NS5A a fost prezent la momentul inițial și după tratament la ambii subiecți).

Dintre cei 18 subiecți infectați cu genotip 3 tratați cu Maviret timp de 8, 12 sau 16 săptămâni, care au prezentat eșec virologic, au fost observate substituții apărute la tratament Y56H/ N, Q80K/R, A156G sau Q168L/R în NS3 la 11 subiecți. A166S sau Q168R au fost prezente la momentul inițial și după tratament la 5 subiecți. La 16 subiecți au fost observate substituții M28G, A30G/K, L31F, P58T sau IY93H în NS5A apărute la tratament, iar 13 subiecți au prezentat A30K (n=9) sau Y93H (n=5) la momentul inițial și după tratament.

#### Studii la subiecți adulți cu sau fără ciroză compensată care au fost tratați cu inhibitori de protează NS3/4A și sau inhibitori NS5A

Zece dintre cei 113 subiecți tratați cu Maviret în studiul MAGELLAN-1 timp de 12 sau 16 săptămâni au prezentat eșec virologic.

Dintre cei 10 subiecți infectați cu genotip 1 cu eșec virologic, la 7 subiecți au fost observate substituții NS3 apărute la tratament: V36A/M, R155K/T, A156G/T/V sau D168A/T. Cinci dintre cei 10 subiecți au prezentat asocieri de substituții de V36M, Y56H, R155K/T sau D168A/E în NS3 la momentul inițial și după tratament. Toți subiecții infectați cu genotip 1 cu eșec virologic au prezentat una sau mai multe substituții NS5A la momentul inițial: L/M28M/T/V, Q30E/G/H/K/L/R, L31M, H58C/D sau Y93H, suprimarea P32, cu substituții NS5A suplimentare apărute la tratament: M28A/G, P29Q/R, Q30K, H58D sau Y93H observate la 7 dintre subiecți în momentul eșecului virologic.

Treisprezece dintre cei 177 subiecți cu infecție cronică cu VHC GT1 (toți subiecții cu eșec virologic au prezentat infecție cu GT1a) care au fost tratați anterior cu un inhibitor al NS5A + SOF tratați cu Maviret în studiul B16-439 timp de 12 săptămâni (9 din 13) sau 16 săptămâni (4 din 13) au prezentat eșec virologic. Dintre cei 13 subiecți cu eșec virologic, 4 au prezentat substituții în NS3 apărute la tratament în momentul eșecului: A156V (n=2) sau R155W + A156G (n=2); 3 dintre acești 4 subiecți au avut, de asemenea, Q80K la momentul inițial și în momentul eșecului. Doisprezece dintre cei 13 subiecți cu eșec virologic au prezentat unul sau mai multe polimorfisme NS5A detectate la pozițiile specifice ale aminoacizilor (M28V/T, Q30E/H/N/R, L31M/V, H58D, E62D/Q sau Y93H/N) la momentul inițial, iar 10 din 13 subiecți au dezvoltat substituții suplimentare în NS5A (M28A/S/T (n=3), Q30N (n=1), L31M/V (n=2), P32del (n=1), H58D (n=4), E62D (n=1)) în momentul eșecului tratamentului.

#### Efectul polimorfismelor inițiale ale aminoacizilor VHC asupra răspunsului la tratament

A fost efectuată o analiză centralizată a pacienților adulți netratați anterior și tratați anterior cu interferon pegilat, ribavirină și/sau sofosbuvir cărora li s-a administrat Maviret în studiile clinice de fază 2 și fază 3 pentru a explora asocierea dintre polimorfismele inițiale și rezultatul tratamentului și pentru a descrie substituțiile observate la eșecul virologic. Polimorfismele inițiale corespunzătoare unei secvențe de referință specifică genotipului la aminoacizii din pozițiile 155, 156 și 168 în NS3 și 24, 28, 30, 31, 58, 92 și 93 în NS5A au fost evaluate la un prag de detectare de 15% prin secvențializare de nouă generație. Polimorfismele inițiale în NS3 au fost detectate la 1,1% (9/845), 0,8% (3/398), 1,6% (10/613), 1,2% (2/164), 41,9% (13/31) și 2,9% (1/34) dintre subiecții cu infecție cu VHC genotipul 1, 2, 3, 4, 5 și, respectiv, 6. Au fost detectate polimorfisme inițiale în NS5A la 26,8% (225/841), 79,8% (331/415), 22,1% (136/615), 49,7% (80/161), 12,9% (4/31) și 54,1% (20/37) dintre subiecții cu infecție cu VHC genotipul 1, 2, 3, 4, 5 și, respectiv, 6.

*Genotipurile 1, 2, 4, 5 și 6:* Polimorfismele inițiale în genotipurile 1, 2, 4, 5 și 6 nu au avut niciun impact asupra rezultatului tratamentului.

*Genotipul 3:* Pentru subiecții cărora li s-a administrat schema terapeutică recomandată (n=313), polimorfismele inițiale în NS5A (inclusiv Y93H) sau NS3 nu au avut un impact relevant asupra rezultatelor tratamentului. Toți subiecții (15/15) cu Y93H și 77% (17/22) cu A30K în NS5A la momentul inițial au atins RVS12. Prevalența generală a A30K și Y93H la momentul inițial a fost de 7% și, respectiv, de 4,8%. Posibilitatea de a evalua impactul polimorfismelor inițiale în NS5A a fost limitată la subiecții netratați anterior cu ciroză și la subiecții tratați anterior, din cauza prevalenței scăzute a A30K (3,0%, 4/132) sau Y93H (3,8%, 5/132).

#### Rezistența încrucișată

Datele *in vitro* indică faptul că majoritatea substituțiilor în NS5A asociate cu rezistența la aminoacizii din pozițiile 24, 28, 30, 31, 58, 92 sau 93 care conferă rezistență la ombitasvir, daclatasvir, ledipasvir, elbasvir sau velpatasvir, au rămas sensibile la pibrentasvir. Unele asocieri de substituții NS5A la aceste poziții au evidențiat reduceri ale sensibilității la pibrentasvir. Glecaprevir a fost pe deplin activ împotriva substituțiilor în NS5A asociate cu rezistența, în timp ce pibrentasvir a fost pe deplin activ împotriva substituțiilor în NS3 asociate cu rezistența. Atât glecaprevir cât și pibrentasvir au fost pe deplin active împotriva substituțiilor asociate cu rezistența la inhibitorii nucleotidici și non-nucleotidici NS5B.

#### Eficacitate și siguranță clinică

În tabelul 7 sunt prezentate centralizat studiile clinice efectuate cu Maviret la subiecții adulți și adolescenți cu infecție cu VHC genotipul 1, 2, 3, 4, 5 sau 6.



**Tabelul 7: Studiile clinice efectuate cu Maviret la subiecții cu infecție cu VHC genotipul 1, 2, 3, 4, 5 sau 6**

Genotip (GT)	Studiul clinic	Rezumatul protocolului studiului
<b>Subiecți NT și PRS-T fără ciroză</b>		
GT1	ENDURANCE-1 <sup>a</sup>	Maviret timp de 8 săptămâni (n=351) sau 12 săptămâni (n=352)
	SURVEYOR-1	Maviret timp de 8 săptămâni (n=34)
GT2	ENDURANCE-2	Maviret (n=202) sau placebo (n=100) timp de 12 săptămâni
	SURVEYOR-2 <sup>b</sup>	Maviret timp de 8 săptămâni (n=199) sau 12 săptămâni (n=25)
GT3	ENDURANCE-3	Maviret timp de 8 săptămâni (n=157) sau 12 săptămâni (n=233) Sofosbuvir + daclatasvir timp de 12 săptămâni (n=115)
	SURVEYOR-2	Maviret timp de 8 săptămâni (doar NT, n=29) sau 12 săptămâni (n=76) sau 16 săptămâni (doar T, n=22)
GT4, 5, 6	ENDURANCE-4	Maviret timp de 12 săptămâni (n=121)
	ENDURANCE-5,6	Maviret timp de 8 săptămâni (n=75)
	SURVEYOR-1	Maviret timp de 12 săptămâni (n=32)
	SURVEYOR-2 <sup>c</sup>	Maviret timp de 8 săptămâni (n=58)
GT1-6	VOYAGE-1 <sup>f</sup>	Maviret timp de 8 săptămâni (GT1, 2, 4, 5 și 6 și GT3 NT )(n=356) sau 16 săptămâni (doar GT3 T)(n=6)
<b>Subiecți NT și PRS-T cu ciroză</b>		
GT1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION-1	Maviret timp de 12 săptămâni (n=146)
GT3	SURVEYOR-2 <sup>d</sup>	Maviret timp de 12 săptămâni (doar NT, n=64) sau 16 săptămâni (doar T, n=51)
GT5, 6	ENDURANCE-5,6	Maviret timp de 12 săptămâni (n=9)
GT1-6	VOYAGE-2 <sup>f</sup>	Maviret timp de 12 săptămâni (GT1, 2, 4, 5 și 6 și GT3 NT) (n=157) sau 16 săptămâni (doar GT3 T)(n=3)
GT1-6	EXPEDITION-8	Maviret timp de 8 săptămâni (n=343) (numai NT)
<b>Subiecții cu IRC stadiul 3b, 4 și 5 cu sau fără ciroză</b>		
GT1-6	EXPEDITION-4	Maviret timp de 12 săptămâni (n=104)
GT1-6	EXPEDITION-5	Maviret timp de 8 săptămâni (n=84) sau 12 săptămâni (n=13) sau 16 săptămâni (n=4)
<b>Subiecți tratați anterior cu inhibitor NS5A și/sau IP cu sau fără ciroză</b>		
GT1, 4	MAGELLAN-1 <sup>e</sup>	Maviret timp de 12 săptămâni (n=66) sau 16 săptămâni (n=47)
GT1	B16-439	Maviret timp de 12 săptămâni (n=78) sau 16 săptămâni (n=78) sau Maviret + RBV timp de 12 săptămâni (n=21) <sup>g</sup>
<b>Subiecți coinfectați VHC/HIV-1 cu sau fără ciroză</b>		
GT1-6	EXPEDITION-2	Maviret timp de 8 săptămâni (n=137) sau 12 săptămâni (n=16)
<b>Subiecți cu transplant hepatic sau renal</b>		
GT1-6	MAGELLAN-2	Maviret timp de 12 săptămâni (n=100)
<b>Subiecți adolescenți (12 ani până la &lt;18 ani)</b>		
GT1-6	DORA (Partea 1) <sup>a</sup>	Maviret timp de 8 săptămâni (n=44) sau 16 săptămâni (n=3)

NT=netratați anterior, PRS-T=tratați anterior (include tratamentul anterior care a inclus pegIFN (sau IFN) și/sau RBV și/sau sofosbuvir), IP = inhibitor de protează, IRC = insuficiență renală cronică

<sup>a</sup>. ENDURANCE-1 include 33 subiecți cu infecție concomitentă cu HIV-1. DORA include 2 subiecți co-infecțați cu HIV-1.

<sup>b</sup>. GT2 în SURVEYOR-2 Părțile 1 și 2 - Maviret timp de 8 săptămâni (n=54) sau 12 săptămâni (n=25); GT2 în SURVEYOR-2 Partea a 4-a - Maviret timp de 8 săptămâni (n=145).

<sup>c</sup>. GT3 fără ciroză în SURVEYOR-2 Părțile 1 și 2 - Maviret timp de 8 săptămâni (n=29) sau 12 săptămâni (n=54); GT3 fără ciroză în SURVEYOR-2 Partea a 3-a - Maviret timp de 12 săptămâni (n=22) sau 16 săptămâni (n=22).

<sup>d</sup>. GT3 cu ciroză în SURVEYOR-2 Partea a 2-a - Maviret timp de 12 săptămâni (n=24) sau 16 săptămâni (n=4); GT3 cu ciroză în SURVEYOR-2 Partea a 3-a - Maviret timp de 12 săptămâni (n=40) sau 16 săptămâni (n=47).

<sup>e</sup>. GT1, 4 în MAGELLAN-1 Partea 1 - Maviret timp de 12 săptămâni (n=22); GT1, 4 în MAGELLAN-1 Partea a 2-a - Maviret timp de 12 săptămâni (n=44) sau 16 săptămâni (n=47).

<sup>f</sup>. VOYAGE-1 și VOYAGE-2 au fost studii regionale din Asia

<sup>g</sup>. Maviret nu este recomandat pentru repetarea tratamentului la pacienții cu expunere prealabilă la inhibitori ai NS3/4A și/sau NS5A (vezi pct. 4.4).

Valorile serice ale ARN VHC au fost măsurate în timpul studiilor clinice, utilizând testul Roche COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV (versiunea 2.0) cu o limită inferioară de cuantificare (LIC) de 15 UI/ml (cu excepția SURVEYOR-1 și SURVEYOR-2 în care a fost utilizată analiza Roche

COBAS TaqMan de determinare PCR în timp real a revers-transcriptazei (*real-time reverse transcriptase-PCR assay*, RT-PCR) v. 2.0 cu un LIC de 25 UI/ml). Răspunsul virologic susținut (RVS12), definit ca ARN VHC mai mic decât LIC la 12 săptămâni după întreruperea tratamentului, a fost obiectivul principal în toate studiile pentru a determina rata de vindecare a HVC.

*Studii clinice la subiecți tratați anterior sau netratați anterior, cu sau fără ciroză*

În rândul celor 2409 de subiecți adulți cu boală hepatică compensată (cu sau fără ciroză) netratați anterior sau tratați anterior cu asocieri de peginterferon, ribavirină și/sau sofosbuvir, vârsta mediană a fost de 53 de ani (interval: 19 până la 88); 73,3% nu au fost tratați anterior, 26,7% au fost tratați cu o asocieră care conține sofosbuvir, ribavirină și/sau peginterferon; 40,3% au avut infecție cu VHC genotipul 1; 19,8% au avut infecție cu VHC genotipul 2; 27,8% au avut infecție cu VHC genotipul 3; 8,1% au avut infecție cu VHC genotipul 4; 3,4% au avut infecție cu VHC genotipul 5-6; 13,1% au avut vârsta  $\geq 65$  ani; 56,6% au fost de sex masculin; 6,2% erau de culoare; 12,3% au avut ciroză; 4,3% au avut insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu final; 20,0% au avut un indice de masă corporală de cel puțin 30 kg pe m<sup>2</sup>; 7,7% au avut coinfecție cu HIV-1 și valoarea mediană inițială a ARN VHC a fost 6,2 log<sub>10</sub> UI/ml.

**Tabelul 8: RVS12 la pacienții adulți cu infecție cu genotipul 1, 2, 4, 5 și 6 netratați anterior și la cei tratați<sup>a</sup> anterior cu peginterferon, ribavirină și/sau sofosbuvir care au utilizat tratament pentru durata recomandată (date cumulate din studiile ENDURANCE-1<sup>b</sup>, SURVEYOR-1, -2 și EXPEDITION-1, 2<sup>b</sup>, -4 și 8)**

	Genotip 1	Genotip 2	Genotip 4	Genotip 5	Genotip 6
<b>RVS12 la subiecți fără ciroză</b>					
8 săptămâni	99,2% (470/474)	98,1% (202/206)	95,2% (59/62)	100% (2/2)	92,3% (12/13)
<b>Rezultat pentru subiecți fără RVS12</b>					
EV sub tratament	0,2% (1/474)	0% (0/206)	0% (0/62)	0% (0/2)	0% (0/13)
Recădere <sup>c</sup>	0% (0/471)	1,0% (2/204)	0% (0/61)	0% (0/2)	0% (0/13)
Altele <sup>d</sup>	0,6% (3/474)	1,0% (2/206)	4,8% (3/62)	0% (0/2)	7,7% (1/13)
<b>RVS12 la subiecți cu ciroză</b>					
8 săptămâni	97,8% (226/231)	100% (26/26)	100% (13/13)	100% (1/1)	100% (9/9)
12 săptămâni	96,8% (30/31)	90,0% (9/10)	100% (8/8)	---	100% (1/1)
<b>Rezultat pentru subiecți fără RVS12</b>					
EV sub tratament	0% (0/262)	0% (0/36)	0% (0/21)	0% (0/1)	0% (0/10)
Recădere <sup>c</sup>	0,4% (1/256)	0% (0/35)	0% (0/20)	0% (0/1)	0% (0/10)
Altele <sup>d</sup>	1,9% (5/262)	2,8% (1/36)	0% (0/21)	0% (0/1)	0% (0/10)

EV= eșec virologic

a. Procentul de subiecți tratați anterior cu PRS este de 26%, 14%, 24%, 0% și 13% pentru genotipurile 1, 2, 4, 5 și, respectiv, 6. Niciunul dintre subiecții cu GT5 nu au fost tratați anterior cu PRS, iar 3 subiecți cu GT6 au fost tratați anterior cu PRS.

b. Include un total de 154 subiecți coinfectați cu HIV-1 în ENDURANCE-1 și EXPEDITION-2 care au utilizat tratament pentru durata recomandată.

c. Recăderea este definită ca ARN VHC  $\geq$  LIC după răspunsul la sfârșitul tratamentului în rândul celor care au încheiat tratamentul.

d. Include subiecții care au întrerupt tratamentul din cauza unui eveniment advers, pierduți la urmărire sau retrași din studiu.

Dintre subiecții infectați cu genotipurile 1-, 2-, 4-, 5- sau 6 care prezentau boală renală în stadiu terminal, înrolați în EXPEDITION-4, 97,8% (91/93) au obținut RVS12 fără eșec virologic.

### *Studiu clinic la subiecți cu infecție cu genotip 5 sau 6*

Studiul ENDURANCE-5,6 este un studiu deschis la 84 subiecți adulți infectați cu VHC GT5 (N=23) sau GT6 (N=61) fără tratament anterior (NT) sau cu tratament anterior (PRS-T). Subiecții fără ciroză au primit Maviret timp de 8 săptămâni, iar subiecții cu ciroză compensată au primit Maviret timp de 12 săptămâni. Din cei 84 subiecți tratați, vârsta mediană a fost de 59 de ani (interval 24-79); 27% au avut VHC genotip 5, 73% au avut VHC genotip 6; 54 % au fost femei, 30% au fost de rasă albă, 68% au fost asiatici; 90 % nu au avut tratament anterior pentru VHC; 11% aveau ciroză compensată.

Procentul global RVS12 a fost de 97,6% (82/84). La subiecții infectați cu GT5, procentul RVS12 a fost de 95,7% (22/23), iar pentru subiecții infectați cu GT6 a fost de 98,4% (60/61). Un subiect infectat cu GT5, NT și fără ciroză, a avut recădere și un subiect infectat cu GT6, NT, cu ciroză compensată, a avut eșec virologic în timpul tratamentului.

### *Subiecți cu infecție cu genotipurile 1, 2, 4, 5 sau 6 cu ciroză care au primit Maviret timp de 8 săptămâni*

Într-un studiu deschis (EXPEDITION-8) s-au evaluat siguranța și eficacitatea administrării Maviret timp de 8 săptămâni la subiecții adulți cu ciroză compensată care nu au fost tratați anterior pentru GT 1, 2, 4, 5 sau 6. Dintre cei 280 de subiecți tratați, vârsta mediană a fost de 60 de ani (interval: 34 până la 88); 81,8% aveau genotipul 1 VHC, 10% aveau genotipul 2 VHC, 4,6% aveau genotipul 4 VHC, 0,4% aveau genotipul 5 VHC; 3,2% aveau genotipul 6 VHC; 60% au fost bărbați; 9,6% au fost de rasă neagră.

RVS12 a fost în general 98,2% (275/280). Nu au existat eșecuri virologice.

### *Subiecții cu infecție cu genotipul 3*

Eficacitatea Maviret la subiecții cu hepatită cronică C cu genotipul 3 netratați anterior sau tratați anterior cu asocieri de peginterferon, ribavirină și/sau sofosbuvir a fost demonstrată în studiile clinice ENDURANCE-3 (adulți netratați anterior, fără ciroză), EXPEDITION-8 (adulți netratați anterior, cu ciroză), și SURVEYOR-2 Partea a 3-a (subiecți cu și fără ciroză și/sau tratați anterior).

ENDURANCE-3 este un studiu parțial randomizat, deschis, controlat activ, la subiecți infestați cu genotipul 3 netratați anterior. Subiecții au fost randomizați (2:1) pentru tratament cu Maviret timp de 12 săptămâni sau cu asocierea sofosbuvir și daclatasvir timp de 12 săptămâni; ulterior, studiul a inclus un al treilea braț (care nu a fost randomizat) cu Maviret timp de 8 săptămâni. EXPEDITION-8 a fost un studiu cu un singur braț, deschis, la subiecți netratați anterior, cu ciroză compensată și infecție cu genotipul 1, 2, 3, 4, 5 sau 6, care au primit Maviret pentru 8 săptămâni. SURVEYOR-2 Partea a 3-a a fost un studiu deschis ce a evaluat eficacitatea Maviret la subiecți tratați anterior și infestați cu genotipul 3, fără ciroză și cu ciroză compensată, timp de 16 săptămâni. Dintre subiecții tratați anterior, 46% (42/91) au prezentat eșec la schema terapeutică anterioară care a inclus sofosbuvir.

**Tabelul 9: RVS12 la subiecții infectați cu genotipul 3, netratați anterior, fără ciroză (ENDURANCE-3)**

	<b>Maviret 8 săptămâni N=157</b>	<b>Maviret 12 săptămâni N=233</b>	<b>SOF+DCV 12 săptămâni N=115</b>
<b>RVS</b>	94,9% (149/157)	95,3% (222/233)	96,5% (111/115)
		Diferența de tratament -1,2%; Interval de încredere 95% (-5,6% până la 3,1%)	
	Diferența de tratament -0,4%; Interval de încredere 97,5% (-5,4% până la 4,6%)		
<b>Rezultat pentru subiecții fără RVS12</b>			
EV sub tratament	0,6% (1/157)	0,4% (1/233)	0% (0/115)
Recădere <sup>a</sup>	3,3% (5/150)	1,4% (3/222)	0,9% (1/114)
Altele <sup>b</sup>	1,3% (2/157)	3,0% (7/233)	2,6% (3/115)

<sup>a</sup>. Recăderea este definită ca ARN VHC  $\geq$  LIC după răspunsul la sfârșitul tratamentului în rândul celor care au încheiat tratamentul.

<sup>b</sup>. Include subiecții care au întrerupt tratamentul din cauza unui eveniment advers, pierduți la urmărire sau retrași din studiu.

Într-o analiză globală a tratamentului la pacienții adulți fără tratament anterior, fără ciroză (inclusiv datele din faza 2 și 3) în care RVS12 a fost evaluat în funcție de prezența valorii inițiale A30K, la pacienții cu A30K tratați timp de 8 săptămâni a fost obținută o rată RVS12 mai mică numeric comparativ cu cei tratați timp de 12 săptămâni [78% (14/18) vs 93% (13/14)].

**Tabelul 10: RVS12 la subiecții infectați cu genotipul 3 cu sau fără (SURVEYOR-2 Partea a 3-a și EXPEDITION-8)**

	Netratați anterior, Cu ciroză	Netratați anterior, Cu ciroză	Tratați anterior, cu sau fără ciroză
	Maviret 8 săptămâni (N=63)	Maviret 12 săptămâni (N=40)	Maviret 16 săptămâni (N=69)
<b>RVS</b>	95,2% (60/63)	97,5% (39/40)	95,7% (66/69)
<b>Rezultat pentru subiecții fără RVS12</b>			
EV sub tratament	0% (0/63)	0% (0/40)	1,4% (1/69)
Recădere <sup>a</sup>	1,6% (1/62)	0% (0/39)	2,9% (2/68)
Altele <sup>b</sup>	3,2 % (2/63)	2,5% (1/40)	0% (0/69)
<b>RVS în funcție de prezența cirozei</b>			
Fără ciroză	NA	NA	95,5% (21/22)
Cu ciroză	95,2% (60/63)	97,5% (39/40)	95,7% (45/47)

<sup>a</sup>. Recăderea este definită ca ARN VHC  $\geq$  LIC după răspunsul la sfârșitul tratamentului în rândul celor care au încheiat tratamentul.

<sup>b</sup>. Include subiecții care au întrerupt tratamentul din cauza unui eveniment advers, pierduți la urmărire sau retrași din studiu.

Dintre subiecții infectați cu genotipul 3 care prezentau boală renală în stadiu terminal, înrolați în studiul EXPEDITION-4, 100% (11/11) au obținut RVS12.

#### *Subiecții cu infecție cu genotipul 3b*

GT3b este un subtip raportat în China și în câteva țări din Asia de Sud și de Sud-Est la un număr relativ mic de pacienți infectați cu VHC, și rareori în afara acestei regiuni. Studiile VOYAGE-1 și VOYAGE-2 au fost efectuate în China, Singapore și Coreea de Sud la subiecți adulți cu genotipul 1-6 VHC fără ciroză (VOYAGE-1) sau cu ciroză compensată (VOYAGE-2) care nu au fost tratați anterior (NT) sau care au fost tratați anterior cu combinații de interferon, peg-interferon, ribavirină și/sau sofosbuvir (T-PRS). Toți subiecții fără ciroză sau cu ciroză compensată au primit Maviret 8 sau respectiv 12 săptămâni, cu excepția subiecților GT3 T-PRS care au primit Maviret 16 săptămâni. Procentul RVS12 au fost în general 97,2% (352/362) în VOYAGE-1 și respectiv 99,4% (159/160) în VOYAGE-2.

Dintre subiecții GT3b fără ciroză, a fost observat un procent numeric mai mic a RVS12 de 58,3% (7/12) [62,5% (5/8) pentru subiecții T și de 50% (2/4) pentru subiecții T-PRS] comparativ cu subiecții GT3a fără ciroză (92,9% (13/14)). Trei subiecți GT3b T au prezentat recădere și doi subiecți T-PRS cu GT3b au avut eșec virologic în timpul tratamentului. Printre subiecții cu ciroză compensată, procentul RVS12 pentru subiecții infectați cu GT3b a fost în general 87,5% (7/8) [85,7% (6/7) pentru subiecții T și 100% (1/1) pentru subiecții T-PRS] și 100% (6/6) pentru subiecții infectați cu GT3a. Un subiect GT3b NT a prezentat recădere.

#### *Rata RVS12 global din studii clinice la pacienții adulți netratați anterior sau la cei tratați cu sau fără ciroză*

Dintre subiecții netratați anterior (NTA) sau tratați cu asocieri de interferon, peginterferon, ribavirină și/sau sofosbuvir (TA-PRS), cărora li s-a administrat tratament pentru durata recomandată, 97,5% (1395/1431) au atins RVS 12 global, în timp ce 0,2% (3/1431) au prezentat eșec virologic sub tratament și 0,9% (12/1407) au prezentat recăderi post-tratament.

La subiecții NTA sau TA-PRS cu ciroză compensată care au primit tratament pentru durata recomandată, 97,1% (431/444) au obținut RVS12 (dintre care 97,7% [335/343] subiecți NTA au obținut RVS12), în timp ce 0,2% (1/144) au avut eșec virologic sub tratament și 0,9% (4/434) au prezentat recăderi post-tratament.

La subiecții cu NTA fără ciroză care au primit tratament pentru durată recomandată de 8 săptămâni, 97,5% (749/768) au obținut RVS12, în timp ce 0,1% (1/768) au avut eșec virologic sub tratament și 0,7% (5/755) au prezentat recăderi post-tratament.

La subiecții TE-PRS fără ciroză care au primit durată recomandată, 98,2% (215/219) au obținut SVR12, în timp ce 0,5% (1/219) au prezentat insuficiență virologică la tratament și 1,4% (3/218) au prezentat recăderi post-tratament.

Prezența coinfectiei HIV-1 nu a avut impact asupra eficacității. Rata RVS12 la subiecții NTA sau TA-PRS coinfectați VHC/HIV-1 tratați timp de 8 sau 12 săptămâni (fără ciroză și respectiv cu ciroză compensată) a fost de 98,2% (165/168) în ENDURANCE-1 și EXPEDITION-2. Un subiect a prezentat eșec virologic sub tratament (0,6%-1/168) și niciun subiect nu a prezentat recădere (0%-0/166).

#### Studiu clinic la pacienți cu transplant hepatic sau renal

MAGELLAN-2 este un studiu deschis, cu un singur braț, la 100 subiecți post transplant hepatic sau renal, infectați cu VHC GT1-6, fără ciroză, cărora li s-a administrat Maviret timp de 12 săptămâni. Studiul a inclus subiecți adulți care nu au fost tratați anterior pentru VHC sau cu tratament anterior cu combinații de interferon (peg), ribavirină și/sau sofosbuvir, cu excepția subiecților infectați cu GT3, care nu au primit anterior niciun tratament.

Dintre cei 100 de subiecți tratați, vârsta mediană a fost de 60 de ani (interval: 39 până la 78); 57% aveau VHC genotipul 1, 13% aveau VHC genotipul 2, 24% aveau VHC genotipul 3, 4% aveau VHC genotipul 4, 2% aveau VHC genotipul 6; 75% au fost bărbați; 8% erau de culoare; 66% dintre aceștia nu au fost tratați anterior pentru VHC; niciunul nu a avut ciroză și 80% au avut la inițiere stadiul de fibroză F0 sau F1; 80% dintre subiecți au fost post transplant hepatic și 20% au fost post transplant renal. Medicamentele imunosupresoare permise pentru a fi administrate concomitent au fost ciclosporină ≤100 mg/zi, tacrolimus, sirolimus, everolimus, azatioprină, acid micofenolic, prednison și prednisolon.

Procentul RVS12 la subiecții post transplant a fost în general de 98,0% (98/100). S-a observat o recidivă și niciun eșec virologic sub tratament.

#### Studii clinice la subiecții cu insuficiență renală

EXPEDITION-5 este un studiu deschis la 101 subiecți adulți infectați cu VHC GT1-6, fără ciroză sau cu ciroză compensată și insuficiență renală cronică (IRC) stadiul 3b, 4 sau 5. Subiecții fie nu au avut tratament anterior pentru HVC fie au fost tratați anterior cu asocieri de (peg) interferon, ribavirină și/sau sofosbuvir și au primit tratament cu Maviret timp de 8, 12 sau 16 săptămâni în acord cu durata de tratament aprobată.

Dintre cei 101 subiecți tratați, vârsta mediană a fost 58 ani (interval 32 până la 86); 53% au avut VHC genotipul 1; 27% au avut VHC genotip 2; 15% au avut VHC genotipul 3; 4% au avut VHC genotipul 4; 59% au fost bărbați; 73% au fost de rasă albă; 80% nu au avut tratament anterior pentru HVC; 13% au avut ciroză și 65% au avut la inițiere stadiul de fibroză F0 sau F1; 7% au avut IRC stadiul 3b; 17% au avut IRC stadiul 4 și 76% au avut IRC stadiul 5 (toți fiind dializați); 84 subiecți au fost tratați 8 săptămâni, 13 subiecți au fost tratați 12 săptămâni și 4 subiecți au fost tratați 16 săptămâni.

Procentul RVS12 a fost în general de 97% (98/101). Niciun subiect nu a avut eșec virologic.

#### Durabilitatea răspunsului virologic susținut

În cadrul unui studiu de urmărire pe termen lung (M13-576), 99,5% (374/376) dintre subiecții adulți care obținuseră RVS12 în studiile clinice anterioare privind Maviret au menținut RVS până la ultima lor vizită de urmărire (durată mediană de urmărire: 35,5 luni): 100%, 99,6% și 95,8% dintre subiecții care fuseseră tratați cu Maviret timp de 8, 12 și, respectiv, 16 săptămâni. Dintre cei 2 subiecți care nu

au menținut RVS, unul a prezentat o recădere întârziată la 390 de zile după terapia cu Maviret, iar celălalt a prezentat o reinfectare cu un genotip diferit de VHC.

#### *Vârșnici*

Studiile clinice cu Maviret au inclus 328 de pacienți cu vârsta de 65 ani și peste (13,8% din numărul total de subiecți). Ratele de răspuns observate la pacienții cu vârsta  $\geq 65$  de ani au fost similare cu cele ale pacienților  $<65$  de ani, în cadrul grupelor de tratament.

#### *Copii și adolescenți*

Studiul DORA (Partea 1) este un studiu deschis care a evaluat siguranța și eficacitatea Maviret 300 mg/120 mg (trei comprimate filmate de 100 mg/40 mg) timp de 8 sau 16 săptămâni, la adolescenți cu vârsta de 12 ani și mai puțin de 18 ani. În studiul DORA (Partea 1) au fost înrolați 47 subiecți. Vârsta mediană a fost de 14 ani (interval: 12 ani până la 17 ani); 79% au avut VHC genotipul 1, 6% au avut VHC genotipul 2, 9% au avut VHC genotipul 3, 6% au avut VHC genotipul 4; 55% au fost femei; 11% au fost de rasă neagră; 77% nu au avut tratament anterior pentru VHC; 23% au avut tratament anterior cu interferon; 4% au avut coinfectie cu HIV; niciunul nu a avut ciroză; greutatea medie a fost de 59 kg (interval: 32 kg până la 109 kg).

Procentul RVS12 a fost în general de 100% (47/47). Niciun subiect nu a avut eșec virologic.

Consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru Maviret granule drajefiate pentru datele din studiile clinice DORA-partea 2, ce au evaluat eficacitatea și siguranța dozelor, recomandate în funcție de greutate, de Maviret granule drajefiate pentru 8, 12 sau 16 săptămâni, la 80 de copii cu vârsta de 3 ani și mai puțin de 12 ani.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice ale componentelor Maviret sunt prezentate în Tabelul 11.

**Tabelul 11: Proprietățile farmacocinetice ale componentelor Maviret la subiecții adulți sănătoși**

	Glecaprevir	Pibrentasvir
<b>Absorbție</b>		
T <sub>max</sub> (ore) <sup>a</sup>	5,0	5,0
Efectul alimentelor (în raport cu repausul alimentar) <sup>b</sup>	↑ 83-163%	↑ 40-53%
<b>Distribuție</b>		
% Legare de proteinele plasmatic umane	97,5	>99,9
Raportul sânge-plasmă	0,57	0,62
<b>Metabolizare</b>		
Metabolizare	secundar	niciunul
<b>Eliminare</b>		
Calea principală de eliminare	Excreție biliară	Excreție biliară
t <sub>1/2</sub> (ore) la starea de echilibru	6 - 9	23 - 29
% din doza excretată în urină <sup>c</sup>	0,7	0
% din doza excretată în materiile fecale <sup>c</sup>	92,1 <sup>d</sup>	96,6
<b>Transport</b>		
Substratul transportorului	gp-P, BCRP și OATP1B1/3	gp-P și fără excluderea BCRP

a. Valoare mediană a T<sub>max</sub> după o singură doză de glecaprevir și pibrentasvir la subiecții sănătoși.

b. Expunere sistemică medie cu mese cu conținut moderat până la bogat în grăsimi.

c. Administrarea unei singure doze de [<sup>14</sup>C]-glecaprevir sau [<sup>14</sup>C]-pibrentasvir în studiile privind echilibrul de masă.

d. Metaboliții rezultați prin oxidare sau produșii lor secundari au reprezentat 26% din doza radioactivă. Nu au fost observați metaboliți ai glecaprevir în plasmă.

La pacienții cu hepatită cronică cu virus C fără ciroză, după 3 zile de monoterapie cu glecaprevir 300 mg pe zi (N = 6) sau pibrentasvir 120 mg pe zi (N = 8), valorile medii geometrice ale ASC<sub>24</sub> au fost de 13600 ng·oră/ml pentru glecaprevir și de 459 ng·oră/ml pentru pibrentasvir. Estimarea parametrilor farmacocinetici utilizând modelele farmacocinetice populaționale are o incertitudine inerentă din cauza non-liniarității dozei și a interacțiunii încrucișate între glecaprevir și pibrentasvir. Pe baza modelelor farmacocinetice populaționale pentru Maviret, la pacienții cu hepatită cronică C valorile ASC<sub>24</sub> la starea de echilibru pentru glecaprevir și pibrentasvir au fost de 4800 ng·oră/ml și 1430 ng·oră/ml la subiecții fără ciroză (N = 1804) și de 10500 ng·oră/ml, respectiv 1530 ng·oră/ml la subiecții cu ciroză (N = 280). La pacienții infectați VHC, comparativ cu subiecții sănătoși (N = 230), estimările populaționale pentru ASC<sub>24,ss</sub> au fost similare (diferență de 10%) pentru glecaprevir și cu 34% mai mici pentru pibrentasvir.

### Liniaritate/non-liniaritate

ASC a glecaprevir a crescut mai mult decât proporțional cu doza (administrarea dozei de 1200 mg o dată pe zi a indus o expunere de 516 de ori mai mare decât utilizarea dozei de 200 mg o dată pe zi), care poate fi legată de saturarea transportatorilor de absorbție și eflux.

ASC a pibrentasvir a crescut mai mult decât proporțional cu doza în cazul administrării de doze de până la 120 mg (creștere de peste 10 ori a expunerii în cazul administrării dozei de 120 mg o dată pe zi, comparativ cu utilizarea dozei de 30 mg o dată pe zi), însă a prezentat o farmacocinetică liniară la doze ≥ 120 mg. Creșterea expunerii non-liniare la doze <120 mg poate fi legată de saturarea transportorilor de eflux.

Biodisponibilitatea pibrentasvir, administrat concomitent cu glecaprevir, este de 3 ori mai mare decât pentru pibrentasvir în monoterapie. Glecaprevir este influențat într-o măsură mai mică de administrarea concomitentă cu pibrentasvir.

### Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

#### *Rasă/etnie*

Nu este necesară ajustarea dozei de Maviret în funcție de rasă sau etnie.

#### *Sex/greutate corporală*

Nu este necesară ajustarea dozei de Maviret în funcție de sex sau greutate corporală  $\geq 45$  kg..

#### *Vârșnici*

Nu este necesară ajustarea dozei de Maviret la pacienții vârstnici. Analiza farmacocinetică a populației la subiecții infectați cu VHC a arătat că, în intervalul de vârstă analizat (12 până la 88 de ani), vârsta nu a avut un efect clinic relevant asupra expunerii la glecaprevir sau pibrentasvir.

#### *Copii și adolescenți*

Nu este necesară ajustarea dozei de Maviret la copii cu vârsta de 12 ani sau peste sau cu greutatea de cel puțin 45 kg. În studiile de Fază 2/3, expunerile adolescenților cu vârsta de 12 ani până la <18 ani la glecaprevir și pibrentasvir au fost comparabile cu cele ale adulților.

Maviret este disponibil și sub formă de granule drajefiate pentru copii, cu vârsta de 3 ani și mai puțin de 12 ani și care cântăresc de la 12 kg până la 45 kg și este dozat în funcție de greutatea corporală. Copiii cu greutatea corporală de 45 kg sau peste, pot utiliza forma de comprimate filmate. Deoarece formulele au profile farmacocinetice diferite, comprimatele filmate și granulele drajefiate, nu sunt interschimbabile.

Farmacocinetica glecaprevir și pibrentasvir nu au fost stabilite la copiii cu vârsta sub 3 ani sau care au greutatea corporală sub 12 kg.

#### *Insuficiență renală*

ASC a glecaprevir și ASC a pibrentasvir au crescut  $\leq 56\%$  la subiecții neinfecțați cu VHC, cu insuficiență renală ușoară, moderată, severă sau în stadiu terminal care nu efectuau ședințe de dializă, comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. ASC a glecaprevir și ASC a pibrentasvir au fost similare, cu și fără dializă (diferență  $\leq 18\%$ ), la subiecții neinfecțați cu VHC dependenți de dializă. În analiza de farmacocinetică populațională a subiecților infectați cu VHC, s-au observat ASC a glecaprevir cu 86% mai mare și ASC a pibrentasvir cu 54% mai mare la subiecții cu boală renală în stadiul terminal, care efectuau sau nu ședințe de dializă, comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. Sunt posibile creșteri mai mari atunci când se ia în considerare concentrația plasmatică a substanțelor nelegate de proteine.

În general, modificările expunerilor la Maviret la subiecții infectați cu VHC și cu insuficiență renală, care efectuau sau nu ședințe de dializă, nu au fost semnificative din punct de vedere clinic.

#### *Insuficiență hepatică*

La doza clinică, în comparație cu subiecții neinfecțați cu VHC și cu funcție hepatică normală, ASC a glecaprevir a fost cu 33% mai mare la subiecții cu scor Child-Pugh A, cu 100% mai mare la subiecții cu scor Child-Pugh B și a crescut de 11 ori la subiecții cu scor Child-Pugh C. ASC a pibrentasvir a fost similară la subiecții cu scor Child-Pugh A, cu 26% mai mare la subiecții cu scor Child-Pugh B și cu 114% mai mare la subiecții cu scor Child-Pugh C. Sunt posibile creșteri mai mari atunci când se ia în considerare concentrația plasmatică a substanțelor nelegate de proteine.

Analiza de farmacocinetică populațională a demonstrat că, după administrarea Maviret la subiecții infectați cu VHC și ciroză compensată, expunerea la glecaprevir a fost de aproximativ 2 ori mai mare, iar expunerea la pibrentasvir a fost similară cu expunerile constatate la subiecții infectați cu VHC fără



ciroză. Nu se cunoaște mecanismul diferențelor dintre expunerea la glecaprevir la pacienții cu hepatită cronică C cu ciroză și cei fără ciroză.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

Glecaprevir și pibrentasvir nu au avut efect genotoxic într-o serie de teste *in vitro* sau *in vivo*, inclusiv mutagenitate bacteriană, aberații cromozomiale utilizând limfocitele din sângele periferic uman și testul micronucleilor efectuat *in vivo* la rozătoare. Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate cu glecaprevir și pibrentasvir.

Nu s-au observat efecte asupra funcției de reproducere, fertilității femelelor sau masculilor sau a dezvoltării embrionare timpurii la rozătoare, până la cea mai mare doză testată. Expunerea sistemică (ASC) la glecaprevir și pibrentasvir a fost de aproximativ 63 și, respectiv, de 102 de ori mai mare decât expunerea la om la doza recomandată.

În studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la animale, nu s-au observat efecte adverse asupra dezvoltării atunci când componentele Maviret au fost administrate separat în timpul organogenezei, la expuneri de până la 53 ori (șobolani; glecaprevir) sau de 51 și de 1,5 ori (șoareci și, respectiv, iepuri; pibrentasvir) expunerea la om la doza recomandată de Maviret. Toxicitatea maternă (anorexie, greutate corporală mai mică și creștere mai mică în greutate) cu o anumită toxicitate embriofetală (creștere a incidenței pierderilor post-implantare și a numărului de resorbții și scăderea greutății corporale medii a fătului), a împiedicat evaluarea glecaprevir la iepure la expuneri clinice. Nu s-au observat efecte asupra dezvoltării cu niciuna dintre substanțele active în studiile de dezvoltare peri/postnatală efectuate la rozătoare, în care expunerile materne sistemice (ASC) la glecaprevir și pibrentasvir au fost de aproximativ 47 și, respectiv, de 74 ori expunerea la om la doza recomandată. Principala componentă observată în laptele șobolanilor care alăptează, fără efect asupra puilor alăptați, a fost glecaprevir nemodificat. Pibrentasvir a fost singurul component observat în laptele șobolanilor care alăptează, fără efect asupra puilor alăptați.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

#### Nucleul comprimatului

Copovidonă (tip K 28)  
Vitamina E (tocoferol) polietilenglicol succinat  
Dioxid de siliciu coloidal anhidru  
Propilen glicol monocaprilat (tip II)  
Croscarmeloză sodică  
Stearil fumarat de sodiu

#### Film

Hipromeloză 2910 (E464)  
Lactoză monohidrat  
Dioxid de titan  
Macrogol 3350  
Oxid roșu de fier (E172)

### 6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Blistere din folie de aluminiu sau PVC/PE/PCTFE.  
Ambalaj ce conține 84 (4 cutii a câte 21 comprimate) comprimate filmate.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Germania

## **8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/17/1213/001

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 26 Iulie 2017

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

## 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Maviret 50 mg/20 mg granule drajefiate în plic

## 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare plic conține glecaprevir 50 mg și pibrentasvir 20 mg.

### Excipient cu efect cunoscut

Fiecare plic de granule drajefiate conține lactoză (monohidrat) 26 mg și propilen glicol 4 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Granule drajefiate  
Granule roz și galbene.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Maviret granule drajefiate este indicat pentru tratamentul hepatitei cronice cu virus C (HCC) la copii cu vârsta de 3 ani sau peste (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1).

### 4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul cu Maviret trebuie inițiat și monitorizat de către un medic cu experiență în tratamentul pacienților cu infecție cu virusul hepatitic C (VHC).

### Doze

*Copii cu vârsta cuprinsă între 3 ani și mai puțin de 12 ani și cu o greutate cuprinsă între 12 kg și mai puțin de 45 kg*

Durata recomandată a tratamentului cu Maviret pentru pacienții infectați cu VHC genotipul 1, 2, 3, 4, 5 sau 6 și cu boală hepatică compensată (cu sau fără ciroză) este prezentată în tabelul 1 și în tabelul 2. Numărul de plicuri și doza pentru copii, în funcție de greutatea corporală, sunt prezentate în tabelul 3. Plicurile trebuie luate împreună cu alimente, o dată pe zi.

**Tabel 1: Durata recomandată a tratamentului cu Maviret pentru pacienții netratați anterior pentru VHC**

Genotipul	Durata recomandată a tratamentului	
	Fără ciroză	Ciroză
GT 1, 2, 3, 4, 5, 6	8 săptămâni	8 săptămâni

**Tabel 2: Durata recomandată a tratamentului cu Maviret pentru pacienții care au avut eșec la tratamentul cu peg-IFN + ribavirină +/- sofosbuvir sau sofosbuvir + ribavirină**

Genotipul	Durata recomandată a tratamentului	
	Fără ciroză	Ciroză
GT 1, 2, 4-6	8 săptămâni	12 săptămâni
GT 3	16 săptămâni	16 săptămâni

Pentru pacienții care au avut eșec la tratamentul cu un inhibitor NS3/4A și/sau NS5A, vezi pct. 4.4.

**Tabel 3: Doza recomandată pentru copii cu vârsta cuprinsă între 3 ani și mai puțin de 12 ani**

Greutatea copilului (kg)	Numărul de plicuri o dată pe zi (glecaprevir + pibrentasvir)
≥ 12 până la < 20 kg	3 plicuri (150 mg + 60 mg)
≥ 20 până la < 30 kg	4 plicuri (200 mg + 80 mg)
≥ 30 până la < 45 kg	5 plicuri (250 mg + 100 mg)

Doza de Maviret comprimate la adulți trebuie utilizată la copii cu greutatea de 45 kg sau mai mare. Pentru recomandări privind dozajul, consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru Maviret comprimate filmate.

#### *Doză omisă*

În cazul omiterii unei doze de Maviret, doza prescrisă trebuie luată în interval de 18 ore de la momentul în care trebuia administrată. Dacă au trecut mai mult de 18 ore de la momentul în care Maviret este administrat de obicei, doza omisă **nu** mai trebuie luată, iar pacientul trebuie să ia următoarea doză conform schemei uzuale de administrare. Pacienții trebuie instruiți să nu ia o doză dublă.

În cazul în care apar vărsături în interval de 3 ore de la administrare, trebuie luată o doză suplimentară de Maviret. Dacă vărsăturile apar după mai mult de 3 ore de la administrare, nu este necesară administrarea unei doze suplimentare de Maviret.

#### *Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei de Maviret la pacienții cu insuficiență renală de orice grad, incluzând pacienții care efectuează ședințe de dializă (vezi pct. 5.1 și 5.2).

#### *Insuficiență hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozei de Maviret la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A). Maviret nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh B) și este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C) (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

#### *Pacienți cu transplant hepatic sau renal*

Tratamentul de 12 săptămâni a fost evaluat și acesta se recomandă la pacienții cu sau fără ciroză, cu transplant hepatic sau renal (vezi pct. 5.1). Trebuie luată în considerare o durată a tratamentului de 16 săptămâni la pacienții infectați cu genotipul 3 și care au fost tratați anterior cu peg-IFN + ribavirină +/- sofosbuvir sau sofosbuvir + ribavirină.

#### *Pacienți cu infecție concomitentă HIV-1*

Urmați recomandările privind doza din tabelele 1 și 2. Pentru recomandări privind doza atunci când se utilizează concomitent medicamente antivirale, vezi pct. 4.5.

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța și eficacitatea Maviret la copii cu vârsta sub 3 ani sau cu greutatea sub 12 kg nu au fost stabilite. Nu sunt date disponibile. Copiii cu greutatea de 45 kg sau mai mult trebuie să utilizeze formularea sub formă de comprimat. Deoarece formulările au profiluri farmacocinetice diferite, comprimatele și granulele drajefiate nu sunt interschimbabile. Prin urmare, este necesar tratament cu aceeași formulă (vezi pct. 5.2).

### Mod de administrare

#### Administrare pe cale orală

- Pacienții trebuie instruiți să ia doza recomandată de Maviret o dată pe zi cu alimente.
- Granulele pentru doza zilnică totală (întregul conținut al numărului necesar de plicuri, granule roz și galbene) trebuie presărate pe o cantitate mică de alimente moi, cu un conținut scăzut de apă, care se vor lipi de o lingură și pot fi înghițite fără a mesteca (de exemplu, unt de arahide, cremă de ciocolată cu alune, brânză moale/grasă, gem gros sau iaurt grecesc).
- Lichidele sau alimentele care s-ar scurge sau ar aluneca de pe lingură nu trebuie utilizate deoarece medicamentul se poate dizolva rapid și poate deveni mai puțin eficace.
- Amestecul de alimente și granule trebuie înghițit imediat; granulele nu trebuie zdrobite sau mestecate.
- Maviret granule nu trebuie administrat prin tuburi de alimentare enterală.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Pacienți cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C) (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.2).

Administrare concomitentă cu medicamente care conțin atazanavir, atorvastatină, simvastatină, dabigatran etexilat, medicamente ce conțin etinilestradiol, inductori puternici ai CYP3A și gp-P (de exemplu rifampicină, carbamazepină, sunătoare (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, fenitoină și primidonă) (vezi pct. 4.5).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

#### Reactivarea virusului hepatitic B

În timpul sau după tratamentul cu medicamente antivirale cu acțiune directă, au fost raportate cazuri de reactivare a virusului hepatitic B (VHB), unele dintre acestea fiind letale. Înainte de începerea tratamentului trebuie să fie efectuat la toți pacienții screening-ul pentru VHB. Pacienții cu infecție concomitentă cu VHC/VHB prezintă risc de reactivare a VHB și, în consecință, trebuie monitorizați și tratați conform ghidurilor clinice curente.

### Insuficiență hepatică

Maviret nu este recomandat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată (Child-Pugh B) și este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică severă (Child-Pugh C) (vezi pct. 4.2, 4.3 și 5.2).

### Pacienții care au avut eșec la un tratament anterior care a conținut un inhibitor NS3/4A și/sau NS5A

În studiile MAGELLAN-1 și B16-439 au fost evaluați pacienți infectați cu genotipul 1 (și un număr foarte limitat de pacienți infectați cu genotipul 4) cu eșec anterior la tratamente care determină rezistență la glecaprevir/pibrentasvir (vezi pct. 5.1). Riscul de eșec la tratament a fost, așa cum era de așteptat, cel mai ridicat pentru acei pacienți care au fost expuși la ambele clase. Nu a fost stabilit un algoritm privind rezistența care să anticipeze riscul de eșec în funcție de rezistența inițială. În studiul MAGELLAN-1, rezistența cumulată la ambele clase a fost o constatare generală pentru pacienții care au avut eșec la repetarea tratamentului cu glecaprevir/pibrentasvir. Nu sunt date disponibile privind repetarea tratamentului pentru pacienții infectați cu genotipurile 2, 3, 5 sau 6. Maviret nu este recomandat pentru repetarea tratamentului la pacienții cu expunere prealabilă la inhibitori ai NS3/4A și/sau NS5A.

### Interacțiuni medicamentoase

Nu se recomandă administrarea concomitentă cu mai multe medicamente, așa cum este detaliat la pct. 4.5.

### Utilizarea la pacienții cu diabet

Persoanele cu diabet pot prezenta un control glicemic ameliorat, care poate duce la hipoglicemie simptomatică, după inițierea tratamentului antiviral cu acțiune directă pentru VHC. La pacienții cu diabet care încep tratamentul antiviral cu acțiune directă, valorile glucozei trebuie monitorizate cu atenție, în special în primele 3 luni, iar medicația lor pentru diabet trebuie modificată după caz. Medicul responsabil de îngrijirea pacientului cu diabet trebuie informat când se inițiază tratamentul antiviral cu acțiune directă.

### Lactoză

Maviret granule conține lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție pentru glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

### Propilen glicol

Maviret conține propilen glicol 4 mg în fiecare plic.

### Sodiu

Maviret conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per plic, adică practic „nu conține sodiu”.

## **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

### Posibilitatea ca Maviret să influențeze efectul altor medicamente

Glecaprevir și pibrentasvir sunt inhibitori ai glicoproteinei P (gp-P), ai proteinei de rezistență în cancerul mamar (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP) și ai polipeptidei transportoare de anioni organici (OATP) 1B1/3. Administrarea concomitentă cu Maviret poate crește concentrațiile plasmatice ale medicamentelor care sunt substraturi ale gp-P (de exemplu, dabigatran etexilat, digoxină), BCRP (de exemplu, rosuvastatină) sau OATP1B1/3 (de exemplu, atorvastatină, lovastatină, pravastatină, rosuvastatină, simvastatină). Pentru recomandări specifice privind interacțiunile cu substraturile sensibile ale gp-P, BCRP și OATP1B1/3, vezi tabelul 4. Pentru alte substraturi ale gp-P, BCRP sau OATP1B1/3, poate fi necesară ajustarea dozei.

*In vivo*, glecaprevir și pibrentasvir sunt inhibitori slabi ai citocromului P450 (CYP) 3A și ai uridin-glucuronozil-transferazei (UGT) 1A1. Nu s-au observat creșteri semnificative clinic ale expunerii la substraturile sensibile ale CYP3A (midazolam, felodipină) sau UGT1A1 (raltegravir) atunci când acestea sunt administrate concomitent cu Maviret.

*In vitro*, atât glecaprevir cât și pibrentasvir inhibă pompa de export a sărurilor biliare (bile salt export pump, BSEP).

Nu este de așteptat inhibarea relevantă a CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A6, UGT1A9, UGT1A4, UGT2B7, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 sau MATE2K.

#### Pacienți tratați cu antagoniști ai vitaminei K

Deoarece funcția hepatică se poate modifica în timpul tratamentului cu Maviret, se recomandă monitorizarea atentă a valorilor raportului internațional normalizat (INR).

#### Posibilitatea ca alte medicamente să influențeze efectul Maviret

##### *Utilizarea cu inductori puternici de gp-P/CYP3A*

Medicamentele care sunt inductori puternici ai gp-P și CYP3A (de exemplu, rifampicină, carbamazepină, sunătoare (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, fenitoină și primidonă) pot să scadă semnificativ concentrațiile plasmatice de glecaprevir sau pibrentasvir, fapt ce poate duce la un efect terapeutic redus al Maviret sau la pierderea răspunsului virologic. Este contraindicată administrarea concomitentă a acestor medicamente cu Maviret (vezi pct. 4.3).

Administrarea concomitentă a Maviret cu medicamente care sunt inductori moderați ai gp-P /CYP3A poate să scadă concentrațiile plasmatice ale glecaprevir și pibrentasvir (de exemplu oxcarbazepină, eslicarbazepină, lumacaftor, crizotinib). Nu se recomandă administrarea concomitentă de inductori moderați cu Maviret (vezi pct. 4.4).

Glecaprevir și pibrentasvir sunt substraturi ale transportorilor de eflux gp-P și/sau BCRP. Glecaprevir este, de asemenea, un substrat al transportorilor de recaptare hepatică OATP1B1/3. Administrarea concomitentă a Maviret cu medicamente care inhibă gp-P și BCRP ( de exemplu, ciclosporină, cobicistat, dronedaronă, itraconazol, ketoconazol, ritonavir) pot să încetinească eliminarea glecaprevirului și pibrentasvirului, crescând astfel expunerea plasmatică la antivirale. Medicamentele care inhibă OATP1B1/3 (de exemplu, elvitegravir, ciclosporină, darunavir, lopinavir) cresc concentrațiile plasmatice ale glecaprevir.

#### Interacțiuni medicamentoase cunoscute și alte interacțiuni medicamentoase posibile

Tabelul 4 prezintă efectul raportului mediilor celor mai mici pătrate (interval de încredere 90%) pentru concentrația plasmatică a Maviret și a unor medicamente uzuale administrate concomitent. Direcția săgeții indică direcția modificării expunerilor ( $C_{max}$ , ASC și  $C_{min}$ ) la glecaprevir, pibrentasvir și medicamentul administrat concomitent (↑ = creștere (peste 25%), ↓ = scădere (mai mult de 20%), ↔ = nicio modificare (o scădere egală sau mai mică de 20% sau o creștere egală sau mai mică de 25%)). Această listă nu este exclusivă. Toate studiile privind interacțiunile au fost efectuate la adulți.

**Tabel 4: Interacțiuni între Maviret și alte medicamente**

Medicament în funcție de ariile terapeutice/ mecanismul posibil de interacțiune	Efectul asupra concentrațiilor plasmatiche ale medicamentului	C <sub>max</sub>	ASC	C <sub>min</sub>	Observații clinice
<b>ANTAGONIȘTI AI RECEPTORILOR ANGIOTENSINEI II</b>					
Losartan 50 mg o singură doză	↑ losartan	2,51 (2,00; 3,15)	1,56 (1,28; 1,89)	--	Nu este necesară ajustarea dozei.
	↑ losartan acid carboxilic	2,18 (1,88; 2,53)	↔	--	
Valsartan 80 mg o singură doză  (Inhibarea OATP1B1/3)	↑ valsartan	1,36 (1,17; 1,58)	1,31 (1,16; 1,49)	--	Nu este necesară ajustarea dozei.
<b>ANTIARITMICE</b>					
Digoxină 0,5 mg o singură doză  (Inhibarea gp-P)	↑ digoxină	1,72 (1,45; 2,04)	1,48 (1,40; 1,57)	--	Se recomandă prudență și monitorizarea concentrației terapeutice a digoxinei.
<b>ANTICOAGULANTE</b>					
Dabigatran etexilat 150 mg o singură doză  (Inhibarea gp-P)	↑ dabigatran	2,05 (1,72; 2,44)	2,38 (2,11; 2,70)	--	Administrarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3).
<b>ANTICONVULSIVANTE</b>					
Carbamazepină 200 mg de două ori pe zi  (Inducția gp-P/CYP3A)	↓ glecaprevir	0,33 (0,27; 0,41)	0,34 (0,28; 0,40)	--	Administrarea concomitentă poate duce la reducerea efectului terapeutic al Maviret și este contraindicată (vezi pct. 4.3)
	↓ pibrentasvir	0,50 (0,42; 0,59)	0,49 (0,43; 0,55)	--	
Fenitoină, fenobarbital, primidonă	Nu a fost studiat. Este de așteptat: ↓ glecaprevir și ↓ pibrentasvir				
<b>ANTIMICOBACTERIENE</b>					
Rifampicină 600 mg o singură doză  (Inhibarea OATP1B1/3)	↑ glecaprevir	6,52 (5,06; 8,41)	8,55 (7,01; 10,4)	--	Administrarea concomitentă este contraindicată (vezi pct. 4.3).
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Rifampicină 600 mg o dată pe zi <sup>a</sup>  (Inducția gp-P/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)	--	



<b>MEDICAMENTE CARE CONȚIN ETINILESTRADIOL</b>					
Etinilestradiol (EE)/Norgestimant 35 µg/250 µg o dată pe zi	↑ EE	1,31 (1,24; 1,38)	1,28 (1,23; 1,32)	1,38 (1,25; 1,52)	Administrarea concomitentă a Maviret cu medicamente care conțin etinilestradiol este contraindicată din cauza riscului creșterii ALT (vezi pct. 4.3). Nu este necesară ajustarea dozei de levonorgestrel, noretidronă sau norgestimant administrate drept contraceptiv progestronic.
	↑ norelgestromin	↔	1,44 (1,34; 1,54)	1,45 (1,33; 1,58)	
	↑ norgestrel	1,54 (1,34; 1,76)	1,63 (1,50; 1,76)	1,75 (1,62; 1,89)	
EE/Levonorgestrel 20 µg/100 µg o dată pe zi	↑ EE	1,30 (1,18; 1,44)	1,40 (1,33; 1,48)	1,56 (1,41; 1,72)	
	↑ norgestrel	1,37 (1,23; 1,52)	1,68 (1,57; 1,80)	1,77 (1,58; 1,98)	
<b>PREPARATE PE BAZĂ DE PLANTE</b>					
Sunătoare ( <i>Hypericum perforatum</i> )  (Inducția gp-P/CYP3A)	Nu a fost studiat. Este de așteptat: ↓ glecaprevir și ↓ pibrentasvir				Administrarea concomitentă poate duce la reducerea efectului terapeutic al Maviret și este contraindicată (vezi pct. 4.3)
<b>MEDICAMENTE ANTIVIRALE ANTI-HIV</b>					
Atazanavir + ritonavir 300/100 mg o dată pe zi <sup>b</sup>	↑ glecaprevir	≥ 4,06 (3,15; 5,23)	≥ 6,53 (5,24; 8,14)	≥ 14,3 (9,85; 20,7)	Administrarea concomitentă cu atazanavir este contraindicată din cauza riscului de creștere a ALT (vezi pct. 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 o dată pe zi	↑ glecaprevir	3,09 (2,26; 4,20)	4,97 (3,62; 6,84)	8,24 (4,40; 15,4)	Administrarea concomitentă cu darunavir nu este recomandată.
	↔ pibrentasvir	↔	↔	1,66 (1,25; 2,21)	
Efavirenz/emtricitabină/ fumarat de tenofovir disoproxil 600/200/300 mg o dată pe zi.	↑ tenofovir	↔	1,29 (1,23; 1,35)	1,38 (1,31; 1,46)	Administrarea concomitentă cu efavirenz poate duce la reducerea efectului terapeutic al Maviret și nu este recomandată. Nu sunt de așteptat interacțiuni semnificative clinic cu fumarat de tenofovir disoproxil.
	Efectul efavirenz/emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil asupra glecaprevir și pibrentasvir nu a fost cuantificat în mod direct în cadrul acestui studiu, însă expunerile la glecaprevir și pibrentasvir au fost semnificativ mai mici decât la controalele anterioare.				
Elvitegravir/cobicistat/emtricitabină/tenofovir alafenamidă  (Inhibarea gp-P, BCRP și OATP prin cobicistat, inhibarea OATP prin elvitegravir)	↔ tenofovir	↔	↔	↔	Nu este necesară ajustarea dozei.
	↑ 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)	
	↑ glecaprevir	2,55 (1,84; 3,52)	4,38 (3,02; 6,36)	18,6 (10,4; 33,5)	

Lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi	↑ pibrentasvir	1,40 (1,17; 1,67)	2,46 (2,07; 2,92)	5,24 (4,18; 6,58)	Administrarea concomitentă nu este recomandată.
Raltegravir 400 mg de 2 ori pe zi  (Inhibarea UGT1A1)	↑ raltegravir	1,34 (0,89; 1,98)	1,47 (1,15; 1,87)	2,64 (1,42; 4,91)	Nu este necesară ajustarea dozei.
<b>MEDICAMENTE ANTIVIRALE ANTI-VHC</b>					
Sofosbuvir 400 mg o singură doză  (Inhibarea gp- P/BCRP)	↑ sofosbuvir	1,66 (1,23; 2,22)	2,25 (1,86; 2,72)	--	Nu este necesară ajustarea dozei.
	↑ GS-331007	↔	↔	1,85 (1,67; 2,04)	
	↔ glecaprevir	↔	↔	↔	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	↔	
<b>INHIBITORI DE HMG-COA REDUCTAZĂ</b>					
Atorvastatină 10 mg o dată pe zi  (Inhibarea OATP1B1/3, gp-P, BCRP, CYP3A)	↑ atorvastatină	22,0 (16,4; 29,5)	8,28 (6,06; 11,3)	--	Administrarea concomitentă cu atorvastatină și simvastatină este contraindicată (vezi pct. 4.3).
Simvastatină 5 mg o dată pe zi  (Inhibarea OATP1B1/3, gp-P, BCRP)	↑ simvastatină	1,99 (1,60; 2,48)	2,32 (1,93; 2,79)	--	
	↑ acid simvastatinic	10,7 (7,88; 14,6)	4,48 (3,11; 6,46)	--	
Lovastatină 10 mg o dată pe zi  (Inhibarea OATP1B1/3, gp-P, BCRP)	↑ lovastatină	↔	1,70 (1,40; 2,06)	--	Administrarea concomitentă nu este recomandată. Dacă se utilizează lovastatină, doza nu trebuie să depășească 20 mg/zi și pacienții trebuie monitorizați.
	↑ acid lovastatinic	5,73 (4,65; 7,07)	4,10 (3,45; 4,87)	--	
Pravastatină 10 mg o dată pe zi  (Inhibarea OATP1B1/3)	↑ pravastatină	2,23 (1,87; 2,65)	2,30 (1,91; 2,76)	--	Se recomandă prudență. Doza de pravastatină nu trebuie să depășească 20 mg pe zi, iar doza de rosuvastatină nu trebuie să depășească 5 mg pe zi.
Rosuvastatină 5 mg o dată pe zi  (Inhibarea OATP1B1/3, BCRP)	↑ rosuvastatină	5,62 (4,80; 6,59)	2,15 (1,88; 2,46)	--	
Fluvastatină, Pitavastatină	Nu a fost studiat. Este de așteptat: ↑ fluvastatină și ↑ pitavastatină				Sunt posibile interacțiuni cu fluvastatină și pitavastatină și se recomandă prudență în timpul administrării concomitente. Se recomandă o doză mică de statină la inițierea tratamentului AAD.
<b>IMUNOSUPRESOARE</b>					
Ciclosporină	↑ glecaprevir <sup>c</sup>	1,30	1,37	1,34	

100 mg o singură doză		(0,95; 1,78)	(1,13; 1,66)	(1,12; 1,60)	Maviret nu este recomandat la pacienții care necesită doze stabile de ciclosporină > 100 mg pe zi. Dacă nu se poate evita asocierea, se poate utiliza dacă beneficiul depășește riscul și se face o monitorizare clinică atentă.
	↑ pibrentasvir	↔	↔	1,26 (1,15; 1,37)	
Ciclosporină 400 mg o singură doză	↑ glecaprevir	4,51 (3,63; 6,05)	5,08 (4,11; 6,29)	--	
	↑ pibrentasvir	↔	1,93 (1,78; 2,09)	--	
Tacrolimus 1 mg o singură doză  (Inhibarea CYP3A4 și gp-P)	↑ tacrolimus	1,50 (1,24; 1,82)	1,45 (1,24; 1,70)	--	
	↔ glecaprevir	↔	↔	↔	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	↔	
<b>INHIBITORI AI POMPEI DE PROTONI</b>					
Omeprazol 20 mg o dată pe zi  (Crește pH-ul gastric)	↓ glecaprevir	0,78 (0,60; 1,00)	0,71 (0,58; 0,86)	--	Nu este necesară ajustarea dozei.
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Omeprazol 40 mg o dată pe zi (cu 1 oră înainte de micul dejun)	↓ glecaprevir	0,36 (0,21; 0,59)	0,49 (0,35; 0,68)	--	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Omeprazol 40 mg o dată pe zi (seara fără alimente)	↓ glecaprevir	0,54 (0,44; 0,65)	0,51 (0,45; 0,59)	--	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
<b>ANTAGONIȘTI AI VITAMINEI K</b>					
Antagoniști ai vitaminei K	Nu a fost studiat.				Se recomandă monitorizarea atentă a INR pentru toți antagoniștii vitaminei K din cauza modificărilor funcției hepatice în timpul tratamentului cu Maviret.

AAD = antiviral cu acțiune directă

- Efectul rifampicinei asupra glecaprevir și pibrentasvir la 24 ore după administrarea ultimei doze de rifampicină.
- Este raportat efectul atazanavir și ritonavir asupra primei doze de glecaprevir și pibrentasvir.
- Pacienții la care s-a efectuat transplant, infectați cu VHC, cărora li s-a administrat o doză mediană de ciclosporină de 100 mg pe zi, au avut expuneri la glecaprevir crescute de 2,4 ori față de cei cărora nu li s-a administrat ciclosporină.

Au fost efectuate studii suplimentare privind interacțiunea medicamentoasă cu Maviret a cu următoarele medicamentele și nu au fost evidențiate interacțiuni semnificative din punct de vedere clinic: abacavir, amlodipină, buprenorfină, cafeină, dextrometorfan, dolutegravir, emtricitabină,

felodipină, lamivudină, lamotrigină, metadonă, midazolam, naloxonă, noretindronă sau alte contraceptive care conțin numai progestogen, rilpivirină, tenofovir alafenamidă și tolbutamidă.

#### **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

##### Sarcina

Nu se cunosc sau sunt date limitate provenite din utilizarea glecaprevir sau pibrentasvir la femeile gravide (mai puțin de 300 de rezultate obținute în timpul sarcinilor).

Studiile efectuate cu glecaprevir sau pibrentasvir la șobolani/șoareci nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere. A fost observată toxicitate maternă asociată cu pierderea embrionului sau fătului la iepurii la care a fost administrat glecaprevir, ceea ce a împiedicat evaluarea glecaprevir la această specie, la expuneri corespunzătoare celor determinate de dozele utilizate în clinică (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, utilizarea Maviret nu este recomandată în timpul sarcinii.

##### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă glecaprevir sau pibrentasvir se excretă în laptele uman. Datele farmacocinetice la animale au evidențiat excreția glecaprevir și a pibrentasvir în lapte (pentru informații detaliate, vezi pct. 5.3). Nu se poate exclude un risc pentru copilul alăptat. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a nu începe tratamentul cu Maviret, având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru mamă.

##### Fertilitatea

Nu sunt disponibile date privind efectul glecaprevir și/sau pibrentasvir asupra fertilității la om. Studiile la animale efectuate cu glecaprevir sau pibrentasvir nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare asupra fertilității la expuneri mai mari decât expunerile la om pentru doza recomandată (vezi pct. 5.3).

#### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Maviret nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

##### Rezumatul profilului de siguranță

În studiile clinice cumulate de fază 2 și 3 la subiecți adulți cu infecție cu VHC genotipurile 1, 2, 3, 4, 5 sau 6 cărora li s-a administrat Maviret, reacțiile adverse cel mai frecvent raportate (incidența  $\geq 10\%$ ) au fost cefaleea și fatigabilitatea. Mai puțin de 0,1% dintre subiecții tratați cu Maviret au avut reacții adverse grave (accident vascular cerebral ischemic tranzitor). Procentul subiecților tratați cu Maviret care au oprit definitiv tratamentul din cauza reacțiilor adverse a fost de 0,1%.

##### Lista în format tabelar a reacțiilor adverse

Următoarele reacții adverse au fost identificate în studiile de fază 2 și 3 pentru autorizare la adulți infectați cu VHC, cu sau fără ciroză, tratați cu Maviret timp de 8, 12 sau 16 săptămâni sau în timpul experienței de după punerea pe piață. Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos în funcție de clasa de aparate, sisteme și organe și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite după cum urmează: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ) sau cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

#### **Tabel 5: Reacții adverse identificate la Maviret**

<b>Frecvența</b>	<b>Reacții adverse</b>
<i>Tulburări ale sistemului imunitar</i>	
Mai puțin frecvente	angioedem
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	
Foarte frecvente	cefalee
<i>Tulburări gastrointestinale</i>	
Frecvente	diaree, greață
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	
Cu frecvență necunoscută	prurit
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	
Foarte frecvente	fatigabilitate
Frecvente	astenie

### Descrierea reacțiilor adverse selecționate

#### *Reacții adverse la subiecții cu insuficiență renală severă, incluzând subiecții care efectuează ședințe de dializă*

Siguranța Maviret la subiecții cu boli renale cronice (incluzând subiecții care efectuează ședințe de dializă) și infecție cronică cu VHC genotipurile 1, 2, 3, 4, 5 sau 6 cu boală hepatică compensată (cu sau fără ciroză) a fost evaluată la adulți în EXPEDITION-4 (n = 104) și EXPEDITION-5 (n = 101). Cele mai frecvente reacții adverse la subiecții cu insuficiență renală severă au fost pruritul (17%) și fatigabilitatea (12 %) în EXPEDITION-4 și pruritul (14.9 %) în EXPEDITION-5.

#### *Reacții adverse la subiecții cu transplant hepatic sau renal*

Siguranța Maviret a fost evaluată la 100 de pacienți adulți cu infecție cronică cu VHC genotip 1, 2, 3, 4 sau 6, fără ciroză (MAGELLAN-2), cărora li s-a efectuat transplant hepatic sau renal. Profilul general de siguranță la pacienții cu transplant a fost comparabil cu cel observat la subiecții din studiile de fază 2 și 3. Reacțiile adverse observate la mai mult sau egal cu 5% dintre subiecții cărora li s-a administrat Maviret timp de 12 săptămâni au fost cefaleea (17%), oboseala (16%), greața (8%) și pruritul (7%).

#### *Siguranța la subiecții coinfectați cu VHC/HIV-1*

Profilul general de siguranță la subiecții adulți coinfectați cu VHC/HIV-1 (ENDURANCE-1 și EXPEDITION-2) a fost comparabil cu cel observat la subiecții adulți infectați doar cu VHC.

#### *Copii și adolescenți*

Siguranța utilizării Maviret la adolescenții infectați cu VHC GT1-6 se bazează pe datele dintr-un studiu deschis de fază 2/3 (DORA-Partea 1) cu 47 de subiecți cu vârsta de 12 ani până la < 18 ani tratați cu Maviret comprimate timp de 8 până la 16 săptămâni. Reacțiile adverse observate au fost comparabile cu cele observate în studiile clinice cu Maviret efectuate la adulți.

Siguranța utilizării Maviret la copii cu vârsta cuprinsă între 3 ani și mai puțin de 12 ani infectați cu VHC GT1-6 se bazează pe datele dintr-un studiu deschis de fază 2/3 (DORA-Partea 2) cu 80 de subiecți cu vârsta de 3 ani până la <12 ani tratați cu Maviret granule drajefiate în funcție de greutate timp de 8, 12 sau 16 săptămâni. Tiparul reacțiilor adverse observate a fost comparabil cu cel observat în studiile clinice cu Maviret comprimate filmate la adolescenți și adulți. Diareea, greața și vărsăturile au apărut cu o frecvență ușor mai mare la subiecții copii comparativ cu adolescenții (reacții adverse: 3,8% față de 0%, 3,8% față de 0% și, respectiv, 7,5% față de 2,1%).

#### *Creșterea concentrației serice a bilirubinei*

Au fost observate creșteri ale concentrației serice a bilirubinei totale de cel puțin 2 ori limita superioară a valorii normale (LSVN) la 1,3% dintre subiecți, în asociere cu inhibarea mediată de glicaprevir a transportorilor de bilirubină și a metabolizării. Creșterile concentrației de bilirubină au fost asimptomatice, tranzitorii și au apărut de obicei la începutul tratamentului. Creșterile

concentrațiilor serice de bilirubină indirecte au fost predominante și nu au fost asociate cu creșterea valorilor serice ale ALT. Hiperbilirubinemia directă a fost raportată la 0,3% dintre subiecți.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

#### **4.9 Supradozaj**

Cele mai mari doze înregistrate administrate voluntarilor sănătoși sunt 1200 mg o dată pe zi, timp de 7 zile, pentru glecaprevir și 600 mg o dată pe zi, timp de 10 zile, pentru pibrentasvir. Creșteri asimptomatice ale concentrațiilor serice de ALT ( $> 5 \times \text{LSVN}$ ) au fost observate la 1 din 70 de subiecți sănătoși, după administrarea de doze repetate de glecaprevir (700 mg sau 800 mg) o dată pe zi, timp de  $\geq 7$  zile. În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat pentru orice semne și simptome de toxicitate (vezi pct. 4.8). Trebuie să se instituie imediat tratament simptomatic adecvat. Glecaprevir și pibrentasvir nu sunt eliminate semnificativ prin hemodializă.

### **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

#### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antivirale pentru administrare sistemică, medicamente antivirale cu acțiune directă, codul ATC: J05AP57

#### Mecanism de acțiune

Maviret este o combinație cu doze fixe de două medicamente antivirale cu acțiune directă împotriva tuturor genotipurilor, glecaprevir (inhibitor de protează NS3/4A) și pibrentasvir (inhibitor NS5A), care vizează mai multe etape ale ciclului de viață al VHC.

#### *Glecaprevir*

Glecaprevir este un inhibitor al proteazei VHC NS3/4A pentru toate genotipurile; proteaza VHC NS3/4A este necesară pentru scindarea proteolitică a poliproteinei codificate de VHC (în formele mature ale proteinelor NS3, NS4A, NS4B, NS5A și NS5B) și este esențială pentru replicarea virusului.

#### *Pibrentasvir*

Pibrentasvir este un inhibitor al VHC NS5A pentru toate genotipurile; VHC NS5A este esențial pentru replicarea ARN-ului viral și asamblarea virionului. Mecanismul de acțiune al pibrentasvir a fost caracterizat pe baza activității antivirale în culturi celulare și a studiilor de rezistență la medicament.

#### Activitate antivirală

Valorile  $CE_{50}$  ale glecaprevir și pibrentasvir împotriva repliconilor cu lungime completă sau chimerici care codifică NS3 sau NS5A din tulpinile de laborator sunt prezentate în Tabelul 6.

**Tabelul 6. Activitatea glecaprevir și pibrentasvir împotriva liniilor celulare ale repliconilor VHC de genotip 1-6**

Genotipul VHC	Glecaprevir CE <sub>50</sub> , nM	Pibrentasvir CE <sub>50</sub> , nM
1a	0,85	0,0018
1b	0,94	0,0043
2a	2,2	0,0023
2b	4,6	0,0019
3a	1,9	0,0021
4a	2,8	0,0019
5a	NA	0,0014
6a	0,86	0,0028

NA = nu este disponibil

Activitatea *in vitro* a glecaprevir a fost studiată, de asemenea, într-o analiză biochimică, cu valori similare scăzute ale CI<sub>50</sub> în rândul genotipurilor.

Valorile CE<sub>50</sub> ale glecaprevir și pibrentasvir împotriva repliconilor chimerici care codifică NS3 sau NS5A în izolatele clinice sunt prezentate în Tabelul 7.

**Tabelul 7. Activitatea glecaprevir și pibrentasvir împotriva repliconilor tranzitorii care conțin NS3 sau NS5A din genotipurile VHC 1-6 izolate clinic**

Genotipul VHC	Glecaprevir		Pibrentasvir	
	Numărul de izolate clinice	Valoarea mediană a CE <sub>50</sub> , nM (interval)	Numărul de izolate clinice	Valoarea mediană a CE <sub>50</sub> , nM (interval)
1a	11	0,08 (0,05 – 0,12)	11	0,0009 (0,0006 – 0,0017)
1b	9	0,29 (0,20 – 0,68)	8	0,0027 (0,0014 – 0,0035)
2a	4	1,6 (0,66 – 1,9)	6	0,0009 (0,0005 – 0,0019)
2b	4	2,2 (1,4 – 3,2)	11	0,0013 (0,0011 – 0,0019)
3a	2	2,3 (0,71 – 3,8)	14	0,0007 (0,0005 – 0,0017)
4a	6	0,41 (0,31 – 0,55)	8	0,0005 (0,0003 – 0,0013)
4b	NA	NA	3	0,0012 (0,0005 – 0,0018)
4d	3	0,17 (0,13 – 0,25)	7	0,0014 (0,0010 – 0,0018)
5a	1	0,12	1	0,0011
6a	NA	NA	3	0,0007 (0,0006 – 0,0010)
6e	NA	NA	1	0,0008
6p	NA	NA	1	0,0005

NA = nu este disponibil

### Rezistența

#### *În culturi celulare*

Substituțiile de aminoacizi în NS3 sau NS5A selectate în cultura celulară sau importante pentru clasa de inhibitori au fost caracterizate fenotipic în repliconi.

Substituțiile importante pentru clasa inhibitorului proteazei VHC la pozițiile 36, 43, 54, 55, 56, 155, 166 sau 170 din NS3 nu au avut niciun impact asupra activității glecaprevir. Substituțiile aminoacidului la poziția 168 în NS3 nu au avut un impact asupra genotipului 2, în timp ce unele substituții la poziția 168 au redus sensibilitatea la glecaprevir de până la 55 de ori (genotipurile 1, 3, 4) sau au redus sensibilitatea cu > 100 de ori (genotipul 6). Unele substituții la poziția 156 au redus sensibilitatea la glecaprevir (genotipurile 1 până la 4) cu > 100 de ori. Substituțiile aminoacidului la poziția 80 nu au redus sensibilitatea la glecaprevir, cu excepția Q80R din genotipul 3a, care a redus sensibilitatea la glecaprevir de 21 de ori.

Substituțiile unice importante pentru clasa inhibitorului NS5A la pozițiile 24, 28, 30, 31, 58, 92 sau 93 din NS5A în genotipurile 1 până la 6 nu au avut niciun impact asupra activității pibrentasvir. În mod specific în genotipul 3a, A30K sau Y93H nu au avut niciun impact asupra activității pibrentasvir. Unele asocieri de substituții la genotipurile 1a și 3a (incluzând A30K + Y93H în genotipul 3a) au determinat reduceri ale sensibilității la pibrentasvir. În repliconul genotipului 3b, prezența în mod natural a polimorfismului K30 și M31 în NS5A reduce sensibilitatea la pibrentasvir de 24 de ori față de activitatea pibrentasvir asupra repliconului de genotip 3a.

### *În studii clinice*

#### *Studii la subiecți adulți netratați anterior și la subiecți adulți tratați anterior cu peginterferon (pegINF), ribavirină (RBV) și/sau sofosbuvir, cu sau fără ciroză*

Douăzeci și doi dintre cei aproximativ 2 300 de subiecți adulți tratați cu Maviret timp de 8, 12 sau 16 săptămâni în studiile clinice de fază 2 și 3 pentru autorizare au prezentat eșec virologic (2 cu infecție cu genotipul 1, 2 cu genotipul 2, 18 cu genotipul 3).

Dintre cei 2 subiecți infectați cu genotipul 1 care au prezentat eșec virologic, unul a prezentat substituții A156V în NS3 și Q30R/L31M/H58D în NS5A apărute în timpul tratamentului, iar unul a prezentat substituții Q30R/H58D (în timp ce Y93N a fost prezentă la momentul inițial și după tratament) în NS5A.

La cei 2 subiecți infectați cu genotipul 2, nu au fost observate substituții în NS3 sau NS5A apărute în timpul tratamentului (polimorfismul M31 din NS5A a fost prezent la momentul inițial și după tratament la ambii subiecți).

Dintre cei 18 subiecți infectați cu genotipul 3 tratați cu Maviret timp de 8, 12 sau 16 săptămâni, care au prezentat eșec virologic, au fost observate substituții Y56H/ N, Q80K/R, A156G sau Q168L/R în NS3 apărute în timpul tratamentului la 11 subiecți. A166S sau Q168R au fost prezente la momentul inițial și după tratament la 5 subiecți. La 16 subiecți au fost observate substituții M28G, A30G/K, L31F, P58T sau IY93H în NS5A apărute în timpul tratamentului, iar 13 subiecți au prezentat A30K (n = 9) sau Y93H (n = 5) la momentul inițial și după tratament.

#### *Studii la subiecți adulți cu sau fără ciroză compensată care au fost tratați cu inhibitori de protează NS3/4A și/sau inhibitori NS5A*

Zece dintre cei 113 subiecți tratați cu Maviret în studiul MAGELLAN-1 timp de 12 sau 16 săptămâni au prezentat eșec virologic. Dintre cei 10 subiecți infectați cu genotipul 1 cu eșec virologic, la 7 subiecți au fost observate substituții NS3 apărute în timpul tratamentului: V36A/M, R155K/T, A156G/T/V sau D168A/T. Cinci dintre cei 10 subiecți au prezentat asocieri de substituții de V36M, Y56H, R155K/T sau D168A/E în NS3 la momentul inițial și după tratament. Toți subiecții infectați cu genotipul 1 cu eșec virologic au prezentat una sau mai multe substituții NS5A la momentul inițial: L/M28M/T/V, Q30E/G/H/K/L/R, L31M, H58C/D sau Y93H, suprimarea P32, cu substituții NS5A suplimentare apărute în timpul tratamentului: M28A/G, P29Q/R, Q30K, H58D sau Y93H observate la 7 dintre subiecți în momentul eșecului virologic.

Treisprezece dintre cei 177 de subiecți cu infecție cronică cu VHC GT1 (toți subiecții cu eșec virologic au avut infecție cu GT1a) care au fost tratați anterior cu un inhibitor NS5A + SOF, tratați cu Maviret în studiul B16-439 timp de 12 săptămâni (9 din 13) sau 16 săptămâni (4 din 13), au prezentat eșec virologic. Dintre cei 13 subiecți cu eșec virologic, s-au observat substituții NS3 apărute la



tratament la 4 subiecți în momentul eșecului: A156V (n = 2) sau R155W + A156G (n = 2); 3 dintre acești 4 subiecți au avut, de asemenea, Q80K la momentul inițial și la momentul eșecului. Doisprezece dintre cei 13 subiecți cu eșec virologic au prezentat unul sau mai multe polimorfisme NS5A detectate în pozițiile specifice ale aminoacizilor (M28V/T, Q30E/H/N/R, L31M/V, H58D, E62D/Q sau Y93H/N) la momentul inițial și 10 din cei 13 subiecți au dezvoltat substituții suplimentare în NS5A (M28A/S/T (n = 3), Q30N (n = 1), L31M/V (n = 2), P32del (n = 1), H58D (n = 4), E62D (n = 1)) în momentul eșecului tratamentului.

#### Efectul polimorfismelor inițiale ale aminoacizilor VHC asupra răspunsului la tratament

A fost efectuată o analiză centralizată a pacienților adulți netratați anterior și tratați anterior cu interferon pegilat, ribavirină și/sau sofosbuvir cărora li s-a administrat Maviret în studiile clinice de fază 2 și fază 3 pentru a explora asocierea dintre polimorfismele inițiale și rezultatul tratamentului și pentru a descrie substituțiile observate la eșecul virologic. Polimorfismele inițiale corespunzătoare unei secvențe de referință specifică genotipului la aminoacizii din pozițiile 155, 156 și 168 în NS3 și 24, 28, 30, 31, 58, 92 și 93 în NS5A au fost evaluate la un prag de detectare de 15% prin secvențializare de nouă generație. Polimorfismele inițiale în NS3 au fost detectate la 1,1% (9/845), 0,8% (3/398), 1,6% (10/613), 1,2% (2/164), 41,9% (13/31) și 2,9% (1/34) dintre subiecții cu infecție cu VHC genotipul 1, 2, 3, 4, 5 și, respectiv, 6. Au fost detectate polimorfisme inițiale în NS5A la 26,8% (225/841), 79,8% (331/415), 22,1% (136/615), 49,7% (80/161), 12,9% (4/31) și 54,1% (20/37) dintre subiecții cu infecție cu VHC genotipul 1, 2, 3, 4, 5 și, respectiv, 6.

*Genotipurile 1, 2, 4, 5 și 6:* Polimorfismele inițiale în genotipurile 1, 2, 4, 5 și 6 nu au avut niciun impact asupra rezultatului tratamentului.

*Genotipul 3:* Pentru subiecții cărora li s-a administrat schema terapeutică recomandată (n = 313), polimorfismele inițiale în NS5A (inclusiv Y93H) sau NS3 nu au avut un impact relevant asupra rezultatelor tratamentului. Toți subiecții (15/15) cu Y93H și 77% (17/22) cu A30K în NS5A la momentul inițial au atins RVS12. Prevalența generală a A30K și Y93H la momentul inițial a fost de 7,0% și, respectiv, de 4,8%. Posibilitatea de a evalua impactul polimorfismelor inițiale în NS5A a fost limitată la subiecții cu ciroză netratați anterior și la subiecții tratați anterior, din cauza prevalenței scăzute a A30K (3,0%, 4/132) sau Y93H (3,8%, 5/132).

#### Rezistența încrucișată

Datele *in vitro* indică faptul că majoritatea substituțiilor în NS5A asociate cu rezistența la aminoacizii din pozițiile 24, 28, 30, 31, 58, 92 sau 93 care conferă rezistență la ombitasvir, daclatasvir, ledipasvir, elbasvir sau velpatasvir, au rămas sensibile la pibrentasvir. Unele asocieri de substituții NS5A la aceste poziții au evidențiat reduceri ale sensibilității la pibrentasvir. Glecaprevir a fost pe deplin activ împotriva substituțiilor în NS5A asociate cu rezistența, în timp ce pibrentasvir a fost pe deplin activ împotriva substituțiilor în NS3 asociate cu rezistența. Atât glecaprevir cât și pibrentasvir au fost pe deplin active împotriva substituțiilor asociate cu rezistența la inhibitorii nucleotidici și non-nucleotidici NS5B.

#### Eficacitate și siguranță clinică

Tabelul 8 prezintă centralizat studiile clinice efectuate cu Maviret la subiecții cu infecție cu VHC genotipul 1, 2, 3, 4, 5 sau 6.

**Tabelul 8: Studiile clinice efectuate cu Maviret la subiecții cu infecție cu VHC genotipul 1, 2, 3, 4, 5 sau 6**

Genotip (GT)	Studiul clinic	Rezumatul protocolului studiului
<b>Subiecți NT și PRS-T fără ciroză</b>		
GT1	ENDURANCE-1 <sup>a</sup>	Maviret timp de 8 săptămâni (n = 351) sau 12 săptămâni (n = 352)
	SURVEYOR-1	Maviret timp de 8 săptămâni (n=34)
GT2	ENDURANCE-2	Maviret (n = 202) sau placebo (n = 100) timp de 12 săptămâni
	SURVEYOR-2 <sup>b</sup>	Maviret timp de 8 săptămâni (n = 199) sau 12 săptămâni (n = 25)
GT3	ENDURANCE-3	Maviret timp de 8 săptămâni (n = 157) sau 12 săptămâni (n = 233) Sofosbuvir + daclatasvir timp de 12 săptămâni (n = 115)
	SURVEYOR-2	Maviret timp de 8 săptămâni (doar NT, n = 29) sau 12 săptămâni (n = 76) sau 16 săptămâni (doar T, n = 22)
GT4, 5, 6	ENDURANCE-4	Maviret timp de 12 săptămâni (n = 121)
	ENDURANCE-5,6	Maviret timp de 8 săptămâni (n = 75)
	SURVEYOR-1	Maviret timp de 12 săptămâni (n = 32)
	SURVEYOR-2 <sup>c</sup>	Maviret timp de 8 săptămâni (n = 58)
GT1-6	VOYAGE-1 <sup>f</sup>	Maviret timp de 8 săptămâni (GT1, 2, 4, 5 și 6 și GT3 NT) (n = 356) sau 16 săptămâni (doar GT3 T) (n = 6)
<b>Subiecți NT și PRS-T cu ciroză</b>		
GT1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION-1	Maviret timp de 12 săptămâni (n = 146)
GT3	SURVEYOR-2 <sup>d</sup>	Maviret timp de 12 săptămâni (doar NT, n = 64) sau 16 săptămâni (doar TA, n = 51)
GT5, 6	ENDURANCE-5,6	Maviret timp de 12 săptămâni (n = 9)
GT1-6	VOYAGE-2 <sup>f</sup>	Maviret timp de 12 săptămâni (GT1, 2, 4, 5 și 6 și GT3 NT) (n = 157) sau 16 săptămâni (doar GT3 T) (n = 3)
GT1-6	EXPEDITION-8	Maviret timp de 8 săptămâni (n = 343) (numai NT)
<b>Subiecții cu IRC stadiul 3b, 4 și 5 cu sau fără ciroză</b>		
GT1-6	EXPEDITION-4	Maviret timp de 12 săptămâni (n=104)
GT1-6	EXPEDITION-5	Maviret timp de 8 săptămâni (n = 84) sau 12 săptămâni (n = 13) sau 16 săptămâni (n = 4)
<b>Subiecți tratați anterior cu inhibitor NS5A și/sau IP cu sau fără ciroză</b>		
GT1, 4	MAGELLAN-1 <sup>e</sup>	Maviret timp de 12 săptămâni (n = 66) sau 16 săptămâni (n = 47)
GT1	B16-439	Maviret timp de 12 săptămâni (n = 78) sau 16 săptămâni (n = 78) sau Maviret + RBV timp de 12 săptămâni (n = 21) <sup>g</sup>
<b>Subiecți coinfectați VHC/HIV-1 cu sau fără ciroză</b>		
GT1-6	EXPEDITION-2	Maviret timp de 8 săptămâni (n = 137) sau 12 săptămâni (n = 16)
<b>Subiecți cu transplant hepatic sau renal</b>		
GT1-6	MAGELLAN-2	Maviret timp de 12 săptămâni (n=100)
<b>Subiecți adolescenți (12 ani până la &lt;18 ani)</b>		
GT1-6	DORA (Partea 1) <sup>a</sup>	Maviret timp de 8 săptămâni (n = 44) sau 16 săptămâni (n = 3)
<b>Copii (3 ani până la ≤ 12 ani)</b>		
GT1-6	DORA (Partea 2) <sup>a</sup>	Maviret timp de 8 săptămâni (n = 78), 12 săptămâni (n = 1) sau 16 săptămâni (n = 1)

NT = netratați anterior, PRS-T = tratați anterior (include tratamentul anterior care a inclus pegIFN (sau IFN) și/sau RBV și/sau sofosbuvir), IP = inhibitor de protează, IRC = insuficiență renală cronică

a. ENDURANCE-1 a inclus 33 de subiecți cu infecție concomitentă cu HIV-1. DORA a inclus 3 subiecți cu infecție concomitentă cu HIV-1.

b. GT2 în SURVEYOR-2 Părțile 1 și 2 - Maviret timp de 8 săptămâni (n = 54) sau 12 săptămâni (n = 25); GT2 în SURVEYOR-2 Partea 4 - Maviret timp de 8 săptămâni (n = 145).

c. GT3 fără ciroză în SURVEYOR-2 Părțile 1 și 2 - Maviret timp de 8 săptămâni (n = 29) sau 12 săptămâni (n = 54); GT3 fără ciroză în SURVEYOR-2 Partea 3 - Maviret timp de 12 săptămâni (n = 22) sau 16 săptămâni (n = 22).

d. GT3 cu ciroză în SURVEYOR-2 Partea 2 - Maviret timp de 12 săptămâni (n = 24) sau 16 săptămâni (n = 4); GT3 cu ciroză în SURVEYOR-2 Partea 3 - Maviret timp de 12 săptămâni (n = 40) sau 16 săptămâni (n = 47).

- e. GT1, 4 în MAGELLAN-1 Partea 1 - Maviret timp de 12 săptămâni (n=22); GT1, 4 în MAGELLAN-1 Partea 2 - Maviret timp de 12 săptămâni (n = 44) sau 16 săptămâni (n = 47).
- f. VOYAGE-1 și VOYAGE-2 au fost studii regionale din Asia
- g. Maviret nu este recomandat pentru repetarea tratamentului la pacienții cu expunere prealabilă la inhibitori ai NS3/4A și/sau NS5A (vezi pct. 4.4).

Valorile serice ale ARN VHC au fost măsurate în timpul studiilor clinice, utilizând testul Roche COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV (versiunea 2.0) cu o limită inferioară de cuantificare (LIC) de 15 UI/ml (cu excepția SURVEYOR-1 și SURVEYOR-2 în care a fost utilizată analiza Roche COBAS TaqMan de determinare PCR în timp real a revers-transcriptazei (real-time reverse transcriptase-PCR assay, RT-PCR) v. 2.0 cu un LIC de 25 UI/ml). Răspunsul virologic susținut (RVS12), definit ca ARN VHC mai mic decât LIC la 12 săptămâni după întreruperea tratamentului, a fost obiectivul principal în toate studiile pentru a determina rata de vindecare a HVC.

*Studii clinice la subiecți tratați anterior sau netratați anterior, cu sau fără ciroză*

În rândul celor 2 409 subiecți adulți cu boală hepatică compensată (cu sau fără ciroză) netratați anterior sau tratați anterior cu asocieri de peginterferon, ribavirină și/sau sofosbuvir, vârsta mediană a fost de 53 de ani (interval: 19 până la 88); 73,3% nu au fost tratați anterior, 26,7% au fost tratați cu o asocieră care conține sofosbuvir, ribavirină și/sau peginterferon; 40,3% au avut infecție cu VHC genotipul 1; 19,8% au avut infecție cu VHC genotipul 2; 27,8% au avut infecție cu VHC genotipul 3; 8,1% au avut infecție cu VHC genotipul 4; 3,4% au avut infecție cu VHC genotipul 5-6; 13,1% au avut vârsta ≥ 65 ani; 56,6% au fost de sex masculin; 6,2% erau de culoare; 12,3% au avut ciroză; 4,3% au avut insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu final; 20,0% au avut un indice de masă corporală de cel puțin 30 kg pe m<sup>2</sup>; 7,7% au avut coinfecție cu HIV-1 și valoarea mediană inițială a ARN VHC a fost 6,2 log<sub>10</sub> UI/ml.

**Tabelul 9: RVS12 la pacienții adulți cu infecție cu genotipul 1, 2, 4, 5 și 6 netratați anterior și la cei tratați<sup>a</sup> anterior cu peginterferon, ribavirină și/sau sofosbuvir care au utilizat tratament pentru durata recomandată (date cumulate din studiile ENDURANCE-1b, SURVEYOR-1, -2 și EXPEDITION-1, 2<sup>b</sup>, -4 și 8)**

	Genotip 1	Genotip 2	Genotip 4	Genotip 5	Genotip 6
<b>RVS12 la subiecți fără ciroză</b>					
8 săptămâni	99,2% (470/474)	98,1% (202/206)	95,2% (59/62)	100% (2/2)	92,3% (12/13)
<b>Rezultatul pentru subiecți fără RVS12</b>					
EV sub tratament	0,2% (1/474)	0% (0/206)	0% (0/62)	0% (0/2)	0% (0/13)
Recădere <sup>c</sup>	0% (0/471)	1,0% (2/204)	0% (0/61)	0% (0/2)	0% (0/13)
Altele <sup>d</sup>	0,6% (3/474)	1,0% (2/206)	4,8% (3/62)	0% (0/2)	7,7% (1/13)
<b>RVS12 la subiecți cu ciroză</b>					
8 săptămâni	97,8% (226/231)	100% (26/26)	100% (13/13)	100% (1/1)	100% (9/9)
12 săptămâni	96,8% (30/31)	90,0% (9/10)	100% (8/8)	---	100% (1/1)
<b>Rezultatul pentru subiecți fără RVS12</b>					
EV sub tratament	0% (0/262)	0% (0/36)	0% (0/21)	0% (0/1)	0% (0/10)
Recădere <sup>c</sup>	0,4% (1/256)	0% (0/35)	0% (0/20)	0% (0/1)	0% (0/10)
Altele <sup>d</sup>	1,9% (5/262)	2,8% (1/36)	0% (0/21)	0% (0/1)	0% (0/10)

EV= eșec virologic

a. Procentul de subiecți tratați anterior cu PRS este de 26%, 14%, 24%, 0% și 13% pentru genotipurile 1, 2, 4, 5 și, respectiv, 6. Niciunul dintre subiecții cu GT5 nu au fost tratați anterior cu PRS, iar 3 subiecți cu GT6 au fost tratați anterior cu PRS.

- b. Include un total de 154 subiecți coinfectați cu HIV-1 în ENDURANCE-1 și EXPEDITION-2 care au utilizat tratament pentru durata recomandată.
- c. Recăderea este definită ca ARN VHC  $\geq$  LIC după răspunsul la sfârșitul tratamentului în rândul celor care au încheiat tratamentul.
- d. Include subiecții care au întrerupt tratamentul din cauza unui eveniment advers, pierduți la urmărire sau retrași din studiu.

Dintre subiecții infectați cu genotipurile 1, 2, 4, 5 sau 6 care prezentau boală renală în stadiu terminal, înrolați în EXPEDITION-4, 97,8% (91/93) au obținut RVS12 fără eșec virologic.

#### *Studiu clinic la subiecți cu infecție cu genotip 5 sau 6*

Studiul ENDURANCE-5,6 a fost un studiu deschis la 84 subiecți adulți infectați cu VHC GT5 (N = 23) sau GT6 (N = 61) fără tratament anterior (NT) sau cu tratament anterior (PRS-T). Subiecții fără ciroză au primit Maviret timp de 8 săptămâni, iar subiecții cu ciroză compensată au primit Maviret timp de 12 săptămâni. Din cei 84 subiecți tratați, vârsta mediană a fost de 59 de ani (interval 24-79); 27% au avut VHC genotip 5, 73% au avut VHC genotip 6; 54 % au fost femei, 30% au fost de rasă albă, 68% au fost asiatici; 90% nu au avut tratament anterior pentru VHC; 11% aveau ciroză compensată.

Procentul global RVS12 a fost de 97,6% (82/84). La subiecții infectați cu GT5, procentul RVS12 a fost de 95,7% (22/23), iar pentru subiecții infectați cu GT6 a fost de 98,4% (60/61). Un subiect infectat cu GT5, NT și fără ciroză, a avut recădere și un subiect infectat cu GT6, NT, cu ciroză compensată, a avut eșec virologic în timpul tratamentului.

#### *Subiecți cu infecție cu genotipurile 1, 2, 4, 5 sau 6 cu ciroză care au primit Maviret timp de 8 săptămâni*

Într-un studiu deschis (EXPEDITION-8) s-au evaluat siguranța și eficacitatea administrării Maviret timp de 8 săptămâni la subiecții adulți cu ciroză compensată care nu au fost tratați anterior pentru GT 1, 2, 4, 5 sau 6.

Dintre cei 280 de subiecți tratați, vârsta mediană a fost de 60 de ani (interval: 34 până la 88); 81,8% aveau genotipul 1 VHC, 10% aveau genotipul 2 VHC, 4,6% aveau genotipul 4 VHC, 0,4% aveau genotipul 5 VHC; 3,2% aveau genotipul 6 VHC; 60% au fost bărbați; 9,6% au fost de rasă neagră.

RVS12 a fost în general 98,2% (275/280). Nu au existat eșecuri virologice.

#### *Subiecții cu infecție cu genotipul 3*

Eficacitatea Maviret la subiecții cu hepatită cronică C cu genotipul 3 netratați anterior sau tratați anterior cu asocieri de peginterferon, ribavirină și/sau sofosbuvir a fost demonstrată în studiile clinice ENDURANCE-3 (subiecți adulți netratați anterior, fără ciroză), EXPEDITION-8 (subiecți adulți netratați anterior, cu ciroză) și SURVEYOR-2 Partea 3 (subiecți cu și fără ciroză și/sau tratați anterior).

ENDURANCE-3 a fost un studiu parțial randomizat, deschis, controlat activ, la subiecți infectați cu genotipul 3 netratați anterior. Subiecții au fost randomizați (2:1) pentru tratament cu Maviret timp de 12 săptămâni sau cu asocierea sofosbuvir și daclatasvir timp de 12 săptămâni; ulterior, studiul a inclus un al treilea braț (care nu a fost randomizat) cu Maviret timp de 8 săptămâni. EXPEDITION-8 a fost un studiu cu un singur braț, deschis, la subiecți netratați anterior, cu ciroză compensată și genotip 1, 2, 3, 4, 5 sau 6, care au primit Maviret timp de 8 săptămâni. SURVEYOR-2 Partea 3 a fost un studiu deschis care a evaluat eficacitatea Maviret la subiecți infectați cu genotipul 3, tratați anterior, fără ciroză și cu ciroză compensată timp de 16 săptămâni. Dintre subiecții tratați anterior, 46% (42/91) au prezentat eșec la schema terapeutică anterioară care a inclus sofosbuvir.

**Tabelul 10: RVS12 la subiecții infectați cu genotipul 3, netratați anterior, fără ciroză (ENDURANCE-3)**

<b>RVS</b>	<b>Maviret 8 săptămâni N = 157</b>	<b>Maviret 12 săptămâni N = 233</b>	<b>SOF+DCV 12 săptămâni N = 115</b>
	94,9% (149/157)	95,3% (222/233)	96,5% (111/115)
	Diferența de tratament -1,2%; Interval de încredere 95% (-5,6% până la 3,1%)		
	Diferența de tratament -0,4%; Interval de încredere 97,5% (-5,4% până la 4,6%)		
<b>Rezultatul pentru subiecți fără RVS12</b>			
EV în timpul tratamentului	0,6% (1/157)	0,4% (1/233)	0% (0/115)
Recădere <sup>a</sup>	3,3% (5/150)	1,4% (3/222)	0,9% (1/114)
Altele <sup>b</sup>	1,3% (2/157)	3,0% (7/233)	2,6% (3/115)

a. Recăderea este definită ca ARN VHC  $\geq$  LIC după răspunsul la sfârșitul tratamentului în rândul celor care au încheiat tratamentul.

b. Include subiecții care au întrerupt tratamentul din cauza unui eveniment advers, pierduți la urmărire sau retrași din studiu.

Într-o analiză globală a tratamentului la pacienții adulți fără tratament anterior, fără ciroză (inclusiv datele din faza 2 și 3) în care RVS12 a fost evaluat în funcție de prezența valorii inițiale A30K, la pacienții cu A30K tratați timp de 8 săptămâni a fost obținută o rată RVS12 mai mică numeric comparativ cu cei tratați timp de 12 săptămâni [78% (14/18) vs 93% (13/14)].

**Tabelul 11: RVS12 la subiecții infectați cu genotipul 3 cu sau fără ciroză (SURVEYOR-2 Partea 3 și EXPEDITION-8)**

	<b>Netratați anterior, cu ciroză</b>	<b>Netratați anterior, cu ciroză</b>	<b>Tratați anterior, cu sau fără ciroză</b>
	<b>Maviret 8 săptămâni (N = 63)</b>	<b>Maviret 12 săptămâni (N = 40)</b>	<b>Maviret 16 săptămâni (N = 69)</b>
<b>RVS</b>	95,2% (60/63)	97,5% (39/40)	95,7% (66/69)
<b>Rezultatul pentru subiecți fără RVS12</b>			
EV sub tratament	0% (0/63)	0% (0/40)	1,4% (1/69)
Recădere <sup>a</sup>	1,6% (1/62)	0% (0/39)	2,9% (2/68)
Altele <sup>b</sup>	3,2% (2/63)	2,5% (1/40)	0% (0/69)
<b>RVS în funcție de prezența cirozei</b>			
Fără ciroză	NA	NA	95,5% (21/22)
Cu ciroză	95,2% (60/63)	97,5% (39/40)	95,7% (45/47)

a. Recăderea este definită ca ARN VHC  $\geq$  LIC după răspunsul la sfârșitul tratamentului în rândul celor care au încheiat tratamentul.

b. Include subiecții care au întrerupt tratamentul din cauza unui eveniment advers, pierduți la urmărire sau retrași din studiu.

Dintre subiecții infectați cu genotipul 3 care prezentau boală renală în stadiu terminal, înrolați în studiul EXPEDITION-4, 100% (11/11) au obținut RVS12.

#### *Subiecții cu infecție cu genotipul 3b*

GT3b este un subtip raportat în China și în câteva țări din Asia de Sud și de Sud-Est la un număr relativ mic de pacienți infectați cu VHC, și rareori în afara acestei regiuni. Studiile VOYAGE-1 și VOYAGE-2 au fost efectuate în China, Singapore și Coreea de Sud la subiecți adulți cu genotipul 1-6 VHC fără ciroză (VOYAGE-1) sau cu ciroză compensată (VOYAGE-2) care nu au fost tratați anterior (NT) sau care au fost tratați anterior cu combinații de interferon, peg-interferon, ribavirină și/sau sofosbuvir (T-PRS). Toți subiecții fără ciroză sau cu ciroză compensată au primit Maviret 8 sau respectiv 12 săptămâni, cu excepția subiecților GT3 T-PRS care au primit Maviret 16 săptămâni.

Procentul RVS12 au fost în general 97,2% (352/362) în VOYAGE-1 și, respectiv, 99,4% (159/160) în VOYAGE-2.

Dintre subiecții GT3b fără ciroză, a fost observat un procent numeric mai mic a RVS12 de 58,3% (7/12) [62,5% (5/8) pentru subiecții NT și de 50% (2/4) pentru subiecții T-PRS] comparativ cu subiecții GT3a fără ciroză (92,9% (13/14)). Trei subiecți GT3b T au prezentat recădere și doi subiecți T-PRS cu GT3b au avut eșec virologic în timpul tratamentului. Printre subiecții cu ciroză compensată, procentul RVS12 pentru subiecții infectați cu GT3b a fost în general 87,5% (7/8) [85,7% (6/7) pentru subiecții NT și 100% (1/1) pentru subiecții T-PRS] și 100% (6/6) pentru subiecții infectați cu GT3a. Un subiect GT3b NT a prezentat recădere.

#### *Rata RVS12 global din studii clinice la pacienții adulți netratați anterior sau la cei tratați cu sau fără ciroză*

Dintre subiecții netratați anterior (NTA) sau tratați cu asocieri de interferon, peginterferon, ribavirină și/sau sofosbuvir (TA-PRS), cărora li s-a administrat tratament pentru durata recomandată, 97,5% (1 395/1 431) au atins RVS 12 global, în timp ce 0,2% (3/1 431) au prezentat eșec virologic sub tratament și 0,9% (12/1 407) au prezentat recăderi post-tratament.

La subiecții NTA sau TA-PRS cu ciroză compensată care au primit tratament pentru durata recomandată, 97,1% (431/444) au obținut RVS12 (dintre care 97,7% [335/343] subiecți NTA au obținut RVS12), în timp ce 0,2% (1/444) au avut eșec virologic sub tratament și 0,9% (4/434) au prezentat recăderi post-tratament.

La subiecții NTA fără ciroză care au primit tratament pentru durata recomandată de 8 săptămâni, 97,5% (749/768) au obținut RVS12, în timp ce 0,1% (1/768) au avut eșec virologic sub tratament și 0,7% (5/755) au prezentat recăderi post-tratament.

La subiecții TE-PRS fără ciroză care au primit durata recomandată, 98,2% (215/219) au obținut RVS12, în timp ce 0,5% (1/219) au prezentat eșec virologic la tratament și 1,4% (3/218) au prezentat recăderi post-tratament.

Prezența coinfectiei HIV-1 nu a avut impact asupra eficacității. Rata RVS12 la subiecții NTA sau TA-PRS coinfectați VHC/HIV-1 tratați timp de 8 sau 12 săptămâni (fără ciroză și, respectiv, cu ciroză compensată) a fost de 98,2% (165/168) în ENDURANCE-1 și EXPEDITION-2. Un subiect a prezentat eșec virologic sub tratament (0,6%, 1/168) și niciun subiect nu a prezentat recădere (0%, 0/166).

#### *Studiu clinic la pacienți cu transplant hepatic sau renal*

MAGELLAN-2 a fost un studiu deschis, cu un singur braț, la 100 subiecți adulți post transplant hepatic sau renal, infectați cu VHC GT1-6, fără ciroză, cărora li s-a administrat Maviret timp de 12 săptămâni. Studiul a inclus subiecți care nu au fost tratați anterior pentru VHC sau cu tratament anterior cu combinații de interferon (peg), ribavirină și/sau sofosbuvir, cu excepția subiecților infectați cu GT3, care nu au primit anterior niciun tratament.

Dintre cei 100 de subiecți tratați, vârsta mediană a fost de 60 de ani (interval: 39 până la 78); 57% aveau VHC genotipul 1, 13% aveau VHC genotipul 2, 24% aveau VHC genotipul 3, 4% aveau VHC genotipul 4, 2% aveau VHC genotipul 6; 75% au fost bărbați; 8% erau de culoare; 66% dintre aceștia nu au fost tratați anterior pentru VHC; niciunul nu a avut ciroză și 80% au avut la inițiere stadiul de fibroză F0 sau F1; 80% dintre subiecți au fost post transplant hepatic și 20% au fost post transplant renal. Medicamentele imunosupresoare permise pentru a fi administrate concomitent au fost ciclosporină ≤ 100 mg/zi, tacrolimus, sirolimus, everolimus, azatioprină, acid micofenolic, prednison și prednisolon.

Procentul RVS12 la subiecții post transplant a fost în general de 98,0% (98/100). S-a observat o recidivă și niciun eșec virologic sub tratament.

### Studii clinice la subiecții cu insuficiență renală

EXPEDITION-5 a fost un studiu deschis la 101 subiecți adulți infectați cu VHV GT1-6, fără ciroză sau cu ciroză compensată și insuficiență renală cronică (IRC) stadiul 3b, 4 sau 5. Subiecții fie nu au avut tratament anterior pentru HVC, fie au fost tratați anterior cu asocieri de (peg) interferon, ribavirină și/sau sofosbuvir și au primit tratament cu Maviret timp de 8, 12 sau 16 săptămâni în acord cu durata de tratament aprobată.

Dintre cei 101 subiecți tratați, vârsta mediană a fost 58 ani (interval 32 până la 87); 53% au avut VHC genotipul 1; 27% au avut VHC genotip 2; 15% au avut VHC genotipul 3; 4% au avut VHC genotipul 4; 59% au fost bărbați; 73% au fost de rasă albă; 80% nu au avut tratament anterior pentru HVC; 13% au avut ciroză și 65% au avut la inițiere stadiul de fibroză F0 sau F1; 7% au avut IRC stadiul 3b; 17% au avut IRC stadiul 4 și 76% au avut IRC stadiul 5 (toți fiind dializați); 84 subiecți au fost tratați 8 săptămâni, 13 subiecți au fost tratați 12 săptămâni și 4 subiecți au fost tratați 16 săptămâni.

Procentul RVS12 a fost în general de 97% (98/101). Nu au existat eșecuri virologice.

### *Durabilitatea răspunsului virologic susținut*

În cadrul unui studiu de urmărire pe termen lung (M13-576), 99,5% (374/376) dintre subiecții adulți care obținuseră RVS12 în studiile clinice anterioare privind Maviret au menținut RVS până la ultima lor vizită de urmărire (durata mediană de urmărire: 35,5 luni): 100%, 99,6% și 95,8% dintre subiecții care fuseseră tratați cu Maviret timp de 8, 12 și, respectiv, 16 săptămâni. Dintre cei 2 subiecți care nu au menținut RVS, unul a prezentat o recădere întârziată la 390 de zile după terapia cu Maviret, iar celălalt a prezentat o reinfectare cu un genotip diferit de VHC.

### *Vârșnici*

Studiile clinice cu Maviret au inclus 328 de pacienți cu vârsta de 65 ani și peste (13,8% din numărul total de subiecți). Ratele de răspuns observate la pacienții cu vârsta  $\geq 65$  de ani au fost similare cu cele ale pacienților  $<65$  de ani, în cadrul grupelor de tratament.

### *Copii și adolescenți*

Eficacitatea, siguranța și farmacocinetica Maviret la copii cu vârsta cuprinsă între 3 ani și mai puțin de 18 ani a fost demonstrată într-un studiu deschis care a cuprins două părți, DORA Partea 1 și Partea 2.

DORA Partea 1 a evaluat siguranța și eficacitatea Maviret 300 mg/120 mg (trei comprimate filmate de 100 mg/40 mg) timp de 8 sau 16 săptămâni la 47 de adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 ani și mai puțin de 18 ani. Vârsta mediană a fost de 14 ani (interval: 12 ani până la 17 ani); 79% au avut VHC genotipul 1, 6% au avut VHC genotipul 2, 9% au avut VHC genotipul 3, 6% au avut VHC genotipul 4; 55% au fost femei; 11% au fost de rasă neagră; 77% nu au avut tratament anterior pentru VHC; 23% au avut tratament anterior cu interferon; 4% au avut coinfecție cu HIV; niciunul nu a avut ciroză; greutatea medie a fost de 59 kg (interval: 32 până la 109).

În DORA Partea 1, procentul RVS12 a fost în general de 100% (47/47). Nu au existat eșecuri virologice.

DORA Partea 2 a evaluat siguranța și eficacitatea dozării pe bază de greutate a Maviret granule timp de 8, 12 sau 16 săptămâni la 80 de copii cu vârsta cuprinsă între 3 ani și mai puțin de 12 ani. 18 subiecți au primit doza inițială mai mică, iar 62 de subiecți au primit doza finală recomandată. Vârsta mediană a fost de 7 ani (interval: 3 ani până la 11 ani); 73% au avut genotipul 1, 3% au avut genotipul 2, 23% au avut VHC genotipul 3, 3% au avut VHC genotipul 4; 55% au fost femei; 6% au fost de rasă neagră; 97,5% nu au avut tratament anterior pentru VHC; 2,5% au avut tratament anterior cu interferon; 1% au avut coinfecție cu HIV; niciunul nu a avut ciroză; greutatea medie a fost de 26 kg (interval: 13 până la 44).

În DORA Partea 2, procentul global RVS12 pentru subiecții care au primit doza finală recomandată a fost de 98,4% (61/62). Niciun subiect care a luat doza finală recomandată nu a prezentat eșec virologic. Un copil de 9 ani cu infecție cu VHC GT3b, care primise doza inițială mai mică, a prezentat eșec virologic. Copilul a avut K30R și V31M la momentul inițial și Y93H emergent în timpul

tratamentului la recidivă în NS5A; substituțiile inițiale sau emergente în timpul tratamentului nu au fost detectate în NS3.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

Proprietățile farmacocinetice ale componentelor Maviret sunt prezentate în Tabelul 12.

**Tabelul 12: Proprietățile farmacocinetice ale componentelor Maviret la subiecții sănătoși**

	<b>Glecaprevir</b>	<b>Pibrentasvir</b>
<b>Absorbție</b>		
T <sub>max</sub> (ore) <sup>a</sup> a comprimatelor	5,0	5,0
T <sub>max</sub> (ore) <sup>a</sup> a granulelor	3,0 – 4,0	3,0 – 5,0
Efectul alimentelor (în raport cu repausul alimentar) <sup>b</sup> asupra comprimatelor pentru adulți	↑ 83-163%	↑ 40-53%
Efectul alimentelor (în raport cu repausul alimentar) <sup>b</sup> asupra granulelor	↑ 131 – 168%	↑ 56 – 115%
<b>Distribuție</b>		
% Legare de proteinele plasmaticice umane	97,5	> 99,9
Raportul sânge-plasmă	0,57	0,62
<b>Metabolizare</b>		
Metabolizare	secundar	niciunul
<b>Eliminare</b>		
Calea principală de eliminare	Excreție biliară	Excreție biliară
t <sub>1/2</sub> (ore) la starea de echilibru	6 – 9	23 - 29
% din doza excretată în urină <sup>c</sup>	0,7	0
% din doza excretată în materiile fecale <sup>c</sup>	92,1 <sup>d</sup>	96,6
<b>Transport</b>		
Substratul transportorului	gp-P, BCRP și OATP1B1/3	gp-P și fără excluderea BCRP

a. Valoare mediană a T<sub>max</sub> după o singură doză de glecaprevir și pibrentasvir la subiecții sănătoși.

b. Expunere sistemică medie cu mese cu conținut moderat până la bogat în grăsimi.

c. Administrarea unei singure doze de [<sup>14</sup>C]-glecaprevir sau [<sup>14</sup>C]-pibrentasvir în studiile privind echilibrul de masă.

d. Metaboliiți rezultați prin oxidare sau produșii lor secundari au reprezentat 26% din doza radioactivă. Nu au fost observați metaboliiți ai glecaprevir în plasmă.

La pacienții cu hepatită cronică cu virus C fără ciroză, după 3 zile de monoterapie cu glecaprevir 300 mg pe zi (N = 6) sau pibrentasvir 120 mg pe zi (N = 8), valorile medii geometrice ale ASC<sub>24</sub> au fost de 13 600 ng•oră/ml pentru glecaprevir și de 459 ng•oră/ml pentru pibrentasvir. Estimarea parametrilor farmacocinetici utilizând modelele farmacocinetice populaționale are o incertitudine inerentă din cauza non-liniarității dozei și a interacțiunii încrucișate între glecaprevir și pibrentasvir. Pe baza modelelor farmacocinetice populaționale pentru Maviret, la pacienții cu hepatită cronică C valorile ASC<sub>24</sub> la starea de echilibru pentru glecaprevir și pibrentasvir au fost de 4 800 ng oră/ml și 1 430 ng oră/ml la subiecții fără ciroză (N = 1 804) și de 10 500 ng oră/ml, respectiv, 1 530 ng oră/ml la subiecții cu ciroză (N = 280). La pacienții infectați VHC, comparativ cu subiecții sănătoși (N = 230), estimările populaționale pentru ASC<sub>24, ss</sub> au fost similare (diferență de 10%) pentru glecaprevir și cu 34% mai mici pentru pibrentasvir.

### Liniaritate/non-liniaritate

ASC a glecaprevir a crescut mai mult decât proporțional cu doza (administrarea dozei de 1 200 mg o dată pe zi a indus o expunere de 516 de ori mai mare decât utilizarea dozei de 200 mg o dată pe zi), care poate fi legată de saturarea transportatorilor de absorbție și eflux.



ASC a pibrentasvir a crescut mai mult decât proporțional cu doza în cazul administrării de doze de până la 120 mg (creștere de peste 10 ori a expunerii în cazul administrării dozei de 120 mg o dată pe zi, comparativ cu utilizarea dozei de 30 mg o dată pe zi), însă a prezentat o farmacocinetică liniară la doze  $\geq 120$  mg. Creșterea expunerii non-liniare la doze  $<120$  mg poate fi legată de saturarea transportorilor de eflux.

Biodisponibilitatea pibrentasvir, administrat concomitent cu glecaprevir, este de 3 ori mai mare decât pentru pibrentasvir în monoterapie. Glecaprevir este influențat într-o măsură mai mică de administrarea concomitentă cu pibrentasvir.

### Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

#### *Rasă/etnie*

Nu este necesară ajustarea dozei de Maviret în funcție de rasă sau etnie.

#### *Sex/greutate*

Nu este necesară ajustarea dozei de Maviret în funcție de sex sau greutate.

#### *Vârșnici*

Nu este necesară ajustarea dozei de Maviret la pacienții vârstnici. Analiza farmacocinetică a populației la subiecții infectați cu VHC a arătat că, în intervalul de vârstă analizat (12 până la 88 de ani), vârsta nu a avut un efect clinic relevant asupra expunerii la glecaprevir sau pibrentasvir.

#### *Copii și adolescenți*

La dozele recomandate în funcție de greutatea corporală a pacientului, expunerile la glecaprevir și pibrentasvir la copii cu vârsta cuprinsă între 3 și  $<12$  ani s-au încadrat în intervalul de expunere eficace la adulți din studiile de fază 2/3. Maviret este disponibil sub formă de comprimat pentru copii cu vârsta cuprinsă între 12 ani și mai puțin de 18 ani sau cu o greutate mai mare de 45 kg. Granulele nu au fost studiate la copii cu vârsta mai mare de 12 ani. Comprimatele și granulele nu sunt interschimbabile. Nu a fost stabilită farmacocinetica glecaprevir și pibrentasvir la pacienții copii cu vârsta  $<3$  ani sau cu o greutate mai mică de 12 kg.

#### *Insuficiență renală*

ASC a glecaprevir și ASC a pibrentasvir au crescut  $\leq 56\%$  la subiecții neinfecțați cu VHC, cu insuficiență renală ușoară, moderată, severă sau în stadiu terminal care nu efectuau ședințe de dializă, comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. ASC a glecaprevir și ASC a pibrentasvir au fost similare, cu și fără dializă (diferență  $\leq 18\%$ ), la subiecții neinfecțați cu VHC dependenți de dializă. În analiza de farmacocinetică populațională a subiecților infectați cu VHC, s-au observat ASC a glecaprevir cu 86% mai mare și ASC a pibrentasvir cu 54% mai mare la subiecții cu boală renală în stadiul terminal, care efectuau sau nu ședințe de dializă, comparativ cu subiecții cu funcție renală normală. Sunt posibile creșteri mai mari atunci când se ia în considerare concentrația plasmatică a substanțelor nelegate de proteine.

În general, modificările expunerilor la Maviret la subiecții infectați cu VHC și cu insuficiență renală, care efectuau sau nu ședințe de dializă, nu au fost semnificative din punct de vedere clinic.

#### *Insuficiență hepatică*

La doza clinică, în comparație cu subiecții neinfecțați cu VHC și cu funcție hepatică normală, ASC a glecaprevir a fost cu 33% mai mare la subiecții cu Child-Pugh A, cu 100% mai mare la subiecții Child-Pugh B și a crescut de 11 ori la subiecții Child-Pugh C. ASC a pibrentasvir a fost similară la subiecții cu scor Child-Pugh A, cu 26% mai mare la subiecții cu scor Child-Pugh B și cu 114% mai mare la subiecții C Child-Pugh. Sunt posibile creșteri mai mari atunci când se ia în considerare concentrația plasmatică a substanțelor nelegate de proteine.

Analiza de farmacocinetică populațională a demonstrat că, după administrarea Maviret la subiecții infectați cu VHC și ciroză compensată, expunerea la glecaprevir a fost de aproximativ 2 ori mai mare,

iar expunerea la pibrentasvir a fost similară cu expunerile constatate la subiecții infectați cu VHC fără ciroză. Nu se cunoaște mecanismul diferențelor dintre expunerea la glecaprevir la pacienții cu hepatită cronică C cu ciroză și cei fără ciroză.

### 5.3 Date preclinice de siguranță

Glecaprevir și pibrentasvir nu au avut efect genotoxic într-o serie de teste *in vitro* sau *in vivo*, inclusiv mutagenitate bacteriană, aberații cromozomiale utilizând limfocitele din sângele periferic uman și testul micronucleilor efectuat *in vivo* la rozătoare. Nu au fost efectuate studii de carcinogenitate cu glecaprevir și pibrentasvir.

Nu s-au observat efecte asupra funcției de reproducere, fertilității femelelor sau masculilor sau a dezvoltării embrionare timpurii la rozătoare, până la cea mai mare doză testată. Expunerea sistemică (ASC) la glecaprevir și pibrentasvir a fost de aproximativ 63 și, respectiv, de 102 de ori mai mare decât expunerea la om la doza recomandată.

În studiile privind toxicitatea asupra funcției de reproducere efectuate la animale, nu s-au observat efecte adverse asupra dezvoltării atunci când componentele Maviret au fost administrate separat în timpul organogenezei, la expuneri de până la 53 ori (șobolani; glecaprevir) sau de 51 și de 1,5 ori (șoareci și, respectiv, iepuri; pibrentasvir) expunerea la om la doza recomandată de Maviret. Toxicitatea maternă (anorexie, greutate corporală mai mică și creștere mai mică în greutate) cu o anumită toxicitate embriofetală (creștere a incidenței pierderilor post-implantare și a numărului de resorbții și scăderea greutății corporale medii a fătului), a împiedicat evaluarea glecaprevir la iepure la expuneri clinice. Nu s-au observat efecte asupra dezvoltării cu niciuna dintre substanțele active în studiile de dezvoltare peri/postnatală efectuate la rozătoare, în care expunerile materne sistemice (ASC) la glecaprevir și pibrentasvir au fost de aproximativ 47 și, respectiv, de 74 ori expunerea la om la doza recomandată. Principala componentă observată în laptele șobolanilor care alăptează, fără efect asupra puilor alăptați, a fost glecaprevir nemodificat. Pibrentasvir a fost singurul component observat în laptele șobolanilor care alăptează, fără efect asupra puilor alăptați.

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

Copovidonă  
Tocofersolan  
Propilen glicol monocaprilat  
Dioxid de siliciu coloidal  
Croscarmeloză sodică (numai în granulele de glecaprevir)  
Stearil fumarat de sodiu  
Hipromeloză (E464)  
Lactoză monohidrat  
Dioxid de titan  
Macrogol  
Oxid de fer roșu (E172)  
Oxid de fer galben (E172)

### 6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

### 6.3 Perioada de valabilitate

2 ani

#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale pentru păstrare.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Maviret granule drajefiate este furnizat în plicuri cu folie din polietilen tereftalat (PET)/aluminu/polietilenă în cutii. Fiecare cutie conține 28 de plicuri.

#### **6.6 Precauții speciale privind eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Germania

### **8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/17/1213/003

### **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRII SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 26 iulie 2017

### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEXA II**

- A. FABRICANȚII RESPONSABILII CU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA FURNIZARE ȘI UTILIZARE**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII ÎN CEEA CE PRIVEȘTE SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

## **A. FABRICANȚII RESPONSABILII CU ELIBERAREA SERIEI**

### Numele și adresa fabricanților responsabili cu eliberarea seriei

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
GERMANIA

AbbVie Logistics B.V  
Zuiderzeelaan 53  
8017 JV Zwolle  
OLANDA

## **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA FURNIZARE ȘI UTILIZARE**

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

## **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoarte periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele depunerii RPAS pentru acest medicament sunt enumerate în lista de date de referință a Uniunii (lista EURD) prevăzută la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/EC și orice actualizări ulterioare publicate pe portalul web al Agenției Europene a Medicamentului.

## **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII ÎN CEEA CE PRIVEȘTE SIGURANȚA ȘI EFICACITATEA UTILIZĂRII MEDICAMENTULUI**

- **Planul de Management al Riscului (PMR)**

Deținătorul Autorizației de Punere pe Piață (DAPP) trebuie să efectueze activitățile de farmacovigilență și intervențiile necesare, detaliate în PMR convenit prezentat în Modulul 1.8.2 al Autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare ale PMR convenite.

PMR actualizat trebuie să fie prezentat:

- La cererea Agenției Europene a Medicamentului;
- Ori de câte ori sistemul de management al riscului este modificat, mai ales ca urmare a unor informații noi primite care ar putea duce la o schimbare semnificativă a profilului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui reper important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
<u>Studiu non-intervențional după punerea pe piață referitor la siguranță (PASS):</u> Pentru a evalua reapariția carcinomului hepatocelular asociat cu Maviret, deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să efectueze și să prezinte rezultatele unui studiu prospectiv privind siguranța, utilizând date provenite dintr-o cohortă a unui grup bine definit de pacienți, pe baza unui protocol convenit. Raportul final al studiului va fi depus până la:	Q4 2021

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**



**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Maviret 100 mg/40 mg comprimate filmate  
glecaprevir/pibrentasvir

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI (SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține glecaprevir 100 mg și pibrentasvir 40 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

comprimate filmate

84 (4 x 21) comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Germania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/17/1213/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Maviret 100 mg/40 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE INTERIOARĂ**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Maviret 100 mg/40 mg comprimate filmate  
glecaprevir/pibrentasvir

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI (SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține glecaprevir 100 mg și pibrentasvir 40 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

comprimate filmate

21 comprimate filmate

**5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

Luați toate cele 3 comprimate dintr-un blister, o dată pe zi, împreună cu alimente

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Germania

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/17/1213/001

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

maviret 100 mg/40 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER**

**BLISTER**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Maviret 100 mg/40 mg comprimate  
glecaprevir/pibrentasvir

**2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

AbbVie (ca logo)

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. ALTE INFORMAȚII**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**

**CUTIE**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Maviret 50 mg/20 mg granule drajefiate în plic  
glecaprevir/pibrentasvir

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI ACTIVE**

Fiecare plic conține glecaprevir 50 mg și pibrentasvir 20 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză. Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

granule drajefiate

28 plicuri

**5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Germania

**12. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/17/1213/003

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

maviret 50 mg/20 mg

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC  
SN  
NN

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE  
MICI**

**PLIC**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE  
ADMINISTRARE**

Maviret 50 mg/20 mg granule drajefiate în plic  
glecaprevir/pibrentasvir  
Administrare orală

**2. MODUL DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ**

**6. ALTE INFORMAȚII**

AbbVie (ca logo)



## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Maviret 100 mg/40 mg comprimate filmate glecaprevir/pibrentasvir

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

#### **Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este Maviret și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Maviret
3. Cum să luați Maviret
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Maviret
6. Conținutul ambalajului și alte informații

#### **1. Ce este Maviret și pentru ce se utilizează**

Maviret este un medicament antiviral utilizat pentru tratamentul adulților și copiilor (cu vârsta de 3 ani sau peste) cu hepatită C de lungă durată ("cronică"). Aceasta este o boală infecțioasă care afectează ficatul, cauzată de virusul hepatitic C. Maviret conține substanțele active glecaprevir și pibrentasvir.

Maviret acționează prin oprirea virusului hepatitic C să se multiplice și să infecteze celule noi. Aceasta permite eliminarea infecției din organism.

#### **2. Ce trebuie să știți înainte să luați Maviret**

##### **Nu luați Maviret dacă:**

- sunteți alergic la glecaprevir, pibrentasvir sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6 din acest prospect).
- aveți afecțiuni grave ale ficatului, altele decât cele cauzate de hepatita C.
- luați următoarele medicamente:
  - atazanavir (pentru infecția cu HIV)
  - atorvastatină sau simvastatină (pentru scăderea colesterolului din sânge)
  - carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, primidonă (utilizate în mod uzual pentru epilepsie)
  - dabigatran etexilat (pentru prevenirea formării cheagurilor în sânge)
  - medicamente ce conțin etinilestradiol (cum sunt medicamentele anticoncepționale, inclusiv inelele vaginale și pastilele);
  - rifampicină (pentru infecții)
  - sunătoare (*Hypericum perforatum*), (remediu pe bază de plante utilizat pentru depresia ușoară).

Nu luați Maviret dacă oricare dintre atenționările de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a lua Maviret.

### Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă sunteți în următoarele situații, deoarece este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să vă evalueze mai atent:

- probleme ale ficatului, altele decât hepatita C
- infecție actuală sau anterioară cu virusul hepatitei B
- diabet. Este posibil să aveți nevoie de o monitorizare mai atentă a valorilor glucozei din sânge și/sau de ajustarea medicamentelor pentru diabet după ce începeți să luați Maviret. Unii pacienți cu diabet au prezentat valori reduse ale glucozei din sânge (hipoglicemie) după începerea tratamentului cu medicamente cum este Maviret.

### Analize de sânge

Medicul dumneavoastră vă va efectua analize de sânge înainte, în timpul și după tratamentul cu Maviret, pentru a putea decide dacă:

- trebuie să luați Maviret și pentru cât timp
- tratamentul dumneavoastră a funcționat și nu mai aveți în corp virusul hepatitic C.

### Copii

Nu administrați acest medicament copiilor cu vârsta sub 3 ani sau cu greutate mai mică de 12 kg. Utilizarea Maviret la copii cu vârsta sub 3 ani sau cu greutate mai mică de 12 kg nu a fost încă studiată.

### Maviret împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Înainte de a lua Maviret, **spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului** dacă luați oricare dintre medicamentele din tabelul de mai jos. Medicul poate considera că este necesar să modifice doza acestor medicamente.

<b>Medicamente despre care trebuie să îl informați medicul dumneavoastră înainte de a lua Maviret</b>	
<b>Medicament</b>	<b>Scopul medicamentului</b>
ciclosporină, tacrolimus	pentru a inhiba sistemul imunitar
darunavir, efavirenz, lopinavir, ritonavir	pentru a trata infecția cu HIV
digoxină	pentru probleme cardiace
fluvastatină, lovastatină, pitavastatină, pravastatină, rosuvastatină	pentru a scădea valoarea colesterolului din sânge
warfarină și alte medicamente similare*	pentru a preveni formarea de cheaguri în sânge

\*Este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să mărească frecvența efectuării testelor dumneavoastră de sânge, pentru a verifica cât de bine se poate coagula sângele.

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră (sau nu sunteți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua Maviret.

### Sarcina și contracepția

Efectele Maviret în timpul sarcinii nu sunt cunoscute. Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament, deoarece nu este recomandată utilizarea Maviret în timpul sarcinii. Medicamentele contraceptive care conțin etinilestradiol nu trebuie să fie utilizate în asociere cu Maviret.

### **Alăptarea**

Dacă alăptați, spuneți medicului dumneavoastră înainte de a lua Maviret. Nu se cunoaște dacă cele două substanțe active din compoziția Maviret trec în laptele uman.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Maviret nu influențează capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

### **Maviret conține lactoză**

Dacă medicul dumneavoastră v-a atenționat că aveți intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să îl întrebați înainte de a lua acest medicament.

## **3. Cum să luați Maviret**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur. Medicul dumneavoastră vă va spune cât timp trebuie să luați Maviret. Maviret comprimate filmate sunt pentru adulți sau copii cu vârsta de 12 ani sau peste sau pentru copii cu greutatea de 45 kg sau peste. Maviret granule drajefiate sunt pentru copii cu vârsta de 3 ani și mai puțin de 12 ani și cu greutatea corporală de 12 kg și mai puțin de 45 kg.

### **Cât de mult să luați**

Doza recomandată pentru adulți și copii de 12 ani sau pentru copii cu greutatea corporală de cel puțin 45 kg este de trei comprimate de Maviret 100 mg/40 mg luate împreună, o dată pe zi.

Doza zilnică este de trei comprimate dintr-un singur blister.

### **Cum să luați**

- Luați comprimatele împreună cu alimente.
- Înghițiți comprimatele întregi.
- Nu mestecați, zdrobiți sau rupeți comprimatele, deoarece acest lucru poate să modifice cantitatea de Maviret din sângele dumneavoastră.

Dacă aveți vărsături după administrarea Maviret, acest fapt poate afecta cantitatea de Maviret din sângele dumneavoastră. În consecință, este posibil ca Maviret să acționeze mai puțin bine.

- Dacă aveți vărsături **în mai puțin de 3 ore** de la administrarea Maviret, luați o altă doză.
- Dacă aveți vărsături **după mai mult de 3 ore** de la administrarea Maviret, nu este necesar să luați o altă doză până la următoarea doză programată.

### **Dacă luați mai mult Maviret decât trebuie**

Dacă ați luat accidental mai mult decât doza recomandată, contactați imediat medicul sau mergeți imediat la cel mai apropiat spital. Luați ambalajul medicamentului la dumneavoastră astfel puteți arăta medicului ce medicament ați luat.

### **Dacă uitați să luați Maviret**

Este important să nu uitați să luați nicio doză din acest medicament.

Dacă uitați să luați o doză, evaluați cât timp a trecut de când ar fi trebuit să luați ultima dată Maviret:

- Dacă au trecut **mai puțin de 18 ore** de la momentul în care luați Maviret în mod obișnuit, luați doza uitată cât de curând posibil. Apoi luați următoarea doză la ora obișnuită.
- Dacă au trecut **18 ore sau mai mult** de la momentul în care luați Maviret în mod obișnuit, așteptați și luați doza următoare la ora obișnuită. Nu luați o doză dublă (două doze la interval prea scurt de timp).

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

#### 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

**Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă manifestați oricare dintre următoarele reacții adverse:**

**Foarte frecvente:** pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- senzație accentuată de oboseală (fatigabilitate)
- durere de cap

**Frecvente:** pot afecta până la 1 din 10 persoane

- senzație de rău (greață)
- diaree
- senzație de slăbiciune sau lipsă de energie (astenie)

**Mai puțin frecvente:** pot afecta până la 1 din 100 persoane  
umflarea feței, buzelor, limbii, gâtului, abdomenului, brațelor sau picioarelor

**Frecvență necunoscută:** nu poate fi estimată din datele disponibile

- mâncărime

#### Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

#### 5. Cum se păstrează Maviret

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și blister după 'EXP'.

Acest medicament nu necesită păstrare specială.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

#### 6. Conținutul ambalajului și alte informații

##### Ce conține Maviret

- Substanțele active sunt glecaprevir și pibrentasvir. Fiecare comprimat conține glecaprevir 100 mg și pibrentasvir 40 mg.
- Celelalte componente sunt:
  - Nucleul comprimatului: copovidonă (tip K 28), vitamina E polietilenglicol succinat, dioxid de siliciu coloidal anhidru, propilen glicol monocaprilat (tip II), croscarmeloză sodică, stearil fumarat de sodiu.
  - Filmul comprimatului: hipromeloză (E464), lactoză monohidrat, dioxid de titan, macrogol 3350, oxid roșu de fer (E172).

**Cum arată Maviret și conținutul ambalajului**

Comprimatele de Maviret sunt comprimate filmate de culoare roz, alungite, curbate pe ambele fețe (biconvexe), cu dimensiuni de 18,8 mm x 10,0 mm și gravate pe una dintre fețe cu "NXT".

Comprimatele Maviret sunt ambalate în blistere, fiecare blister conținând 3 comprimate. Maviret este disponibil într-un ambalaj a 84 comprimate, dispuse în 4 cutii, fiecare cutie conținând 21 comprimate filmate.

**Deținătorul autorizației de punere pe piață**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Germania

**Fabricantul**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Germany

sau

AbbVie Logistics B.V  
Zuiderzeelaan 53  
8017 JV Zwolle  
Netherlands

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**België/Belgique/Belgien**

AbbVie SA  
Tél/Tel: +32 10 477811

**България**

АБВи ЕООД  
Тел.: +359 2 90 30 430

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Lietuva**

AbbVie UAB  
Tel: +370 5 205 3023

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

AbbVie Kft.  
Tel.: +36 1 455 8600

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Eesti**  
AbbVie OÜ  
Tel: +372 623 1011

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

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

**France**  
AbbVie  
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

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

**Ireland**  
AbbVie Limited  
Tel: +353 (0)1 4287900

**Ísland**  
Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

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

**Κύπρος**  
Lifepharm (Z.A.M.) Ltd  
Τηλ: +357 22 34 74 40

**Latvija**  
AbbVie SIA  
Tel: +371 67605000

**Norge**  
AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

**Österreich**  
AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

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

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

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

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

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

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

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

**United Kingdom(Northern Ireland)**  
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Tel: +44 (0)1628 561090

**Acest prospect a fost revizuit în**

**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

**Pentru a asculta sau a solicita o copie a acestui prospect în <Braille>, <litere mari de tipar> sau <audio>, vă rugăm să contactați reprezentantul local al deținătorului autorizației de punere pe piață.**

## Prospect: Informații pentru utilizator

### Maviret 50 mg/20 mg granule drajefiate în plic glecaprevir/pibrentasvir

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care copilul dumneavoastră le poate avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de începerea utilizării de către copilul dumneavoastră a acestui medicament, deoarece acesta conține informații importante pentru copilul dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului copilului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru copilul dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală cu ale copilului dumneavoastră.
- Dacă copilul dumneavoastră manifestă orice reacții adverse, adresați-vă medicului copilului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

#### Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Maviret și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizeze copilul dumneavoastră Maviret
3. Cum să luați Maviret
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Maviret
6. Conținutul ambalajului și alte informații
7. Instrucțiuni privind administrarea

#### 1. Ce este Maviret și pentru ce se utilizează

Maviret este un medicament antiviral utilizat pentru tratamentul copiilor cu vârsta de 3 ani sau peste cu hepatită C de lungă durată („cronică”). Aceasta este o boală infecțioasă care afectează ficatul, cauzată de virusul hepatitic C. Maviret conține substanțele active glecaprevir și pibrentasvir.

Maviret acționează prin oprirea virusului hepatitic C să se multiplice și să infecteze celule noi. Aceasta permite eliminarea infecției din organism.

#### 2. Ce trebuie să știți înainte să utilizeze copilul dumneavoastră Maviret

##### Nu administrați Maviret dacă:

- copilul dumneavoastră este alergic la glecaprevir, pibrentasvir sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6 din acest prospect).
- copilul dumneavoastră are afecțiuni grave ale ficatului, altele decât cele cauzate de hepatita C.
- copilul dumneavoastră ia următoarele medicamente:
  - atazanavir (pentru infecția cu HIV)
  - atorvastatină sau simvastatină (pentru scăderea colesterolului din sânge)
  - carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, primidonă (utilizate în mod uzual pentru epilepsie)
  - dabigatran etexilat (pentru prevenirea formării cheagurilor în sânge)
  - medicamente ce conțin etinilestradiol (cum sunt medicamentele anticoncepționale, inclusiv inelele vaginale și pastilele)



- rifampicină (pentru infecții)
- sunătoare (*Hypericum perforatum*), (remediu pe bază de plante utilizat pentru depresia ușoară).

Nu administrați Maviret copilului dumneavoastră dacă oricare dintre atenționările de mai sus este valabilă în cazul copilului dumneavoastră. Dacă nu sunteți sigur, discutați cu medicul copilului dumneavoastră sau cu farmacistul înainte de a administra Maviret.

#### **Atenționări și precauții:**

Adresați-vă medicului copilului dumneavoastră dacă acesta este în următoarele situații, deoarece este posibil să fie necesar ca medicul să vă evalueze copilul mai atent:

- probleme ale ficatului, altele decât hepatita C
- infecție actuală sau anterioară cu virusul hepatitei B
- diabet. Copilul dumneavoastră ar putea avea nevoie de o monitorizare mai atentă a valorilor glucozei din sânge și/sau de ajustarea medicamentelor pentru diabet după ce începe să ia Maviret. Unii pacienți cu diabet au prezentat valori reduse ale glucozei din sânge (hipoglicemie) după începerea tratamentului cu medicamente cum este Maviret.

#### **Analize de sânge**

Medicul copilului dumneavoastră îi va face analize de sânge înainte, în timpul și după tratamentul cu Maviret. Acest lucru este necesar pentru ca medicul să poată decide dacă:

- copilul dumneavoastră trebuie să ia Maviret și pentru cât timp
- tratamentul a funcționat și copilul dumneavoastră nu mai are în corp virusul hepatitic C.

#### **Copii cu vârsta sub 3 ani**

Nu administrați acest medicament copiilor cu vârsta sub 3 ani sau cu o greutate mai mică de 12 kg. Utilizarea Maviret la copii cu vârsta sub 3 ani sau cu o greutate mai mică de 12 kg nu a fost încă studiată.

#### **Maviret împreună cu alte medicamente**

Spuneți-i medicului copilului dumneavoastră sau farmacistului dacă ia, a luat recent sau s-ar putea să ia orice alt medicament.

Înainte de a administra Maviret, **spuneți medicului copilului dumneavoastră sau farmacistului** dacă ia oricare dintre medicamentele din tabelul de mai jos. Medicul poate considera că este necesar să modifice doza acestor medicamente.

<b>Medicamente despre care trebuie să îl informați pe medicul copilului dumneavoastră înainte de a administra Maviret</b>	
<b>Medicament</b>	<b>Indicația pentru care este luat medicamentul</b>
ciclosporină, tacrolimus	pentru a reduce activitatea sistemului imun
darunavir, efavirenz, lopinavir, ritonavir	pentru a trata infecția cu HIV
digoxină	pentru probleme cardiace
fluvastatină, lovastatină, pitavastatină, pravastatină, rosuvastatină	pentru a scădea valoarea colesterolului din sânge
warfarină și alte medicamente similare*	pentru a preveni formarea de cheaguri în sânge

\*Este posibil să fie necesar ca medicul copilului dumneavoastră să mărească frecvența efectuării testelor de sânge pentru a verifica cât de bine se poate coagula sângele copilului dumneavoastră.

Dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul copilului dumneavoastră (sau nu sunteți sigur), adresați-vă medicului copilului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a administra Maviret.

### **Maviret conține lactoză**

Dacă medicul copilului dumneavoastră v-a atenționat că are intoleranță la unele categorii de glucide, vă rugăm să îl întrebați înainte de a administra acest medicament.

### **Maviret conține propilen glicol**

Maviret conține 4 mg propilen glicol în fiecare plic.

### **Maviret conține sodiu**

Maviret conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) în fiecare plic, adică practic „nu conține sodiu”.

## **3. Cum să luați Maviret**

Administrați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul copilului dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul copilului dumneavoastră sau farmacistul dacă nu sunteți sigur. Maviret granule drajefiate este destinat copiilor cu vârsta cuprinsă între 3 ani și mai puțin de 12 ani și cu o greutate cuprinsă între 12 kg și mai puțin de 45 kg. Maviret comprimate este destinat adulților, copiilor cu vârsta de 12 ani sau peste sau copiilor cu greutatea de 45 kg sau mai mult.

Medicul copilului dumneavoastră vă va spune cât timp copilul dumneavoastră trebuie să ia Maviret.

### **Cât de mult să luați**

Doza recomandată pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 3 ani și mai puțin de 12 ani se bazează pe greutatea lor corporală, așa cum se arată în tabelul de mai jos.

<b>Greutatea copilului (kg)</b>	<b>Numărul de plicuri o dată pe zi</b>
Între 12 kg și mai puțin de 20 kg	3 plicuri
Între 20 kg și mai puțin de 30 kg	4 plicuri
Între 30 kg și mai puțin de 45 kg	5 plicuri

Pentru copiii cu greutatea de 45 kg sau mai mult, discutați cu medicul copilului dumneavoastră despre administrarea Maviret comprimate.

### **Cum să luați Maviret**

- Administrați Maviret o dată pe zi chiar înainte sau după o gustare sau o masă.
- Amestecați toate granulele din plic cu o cantitate mică de alimente recomandate și înghițiți (vezi Instrucțiunile privind administrarea pentru lista alimentelor recomandate).
- Nu administrați Maviret granule printr-un tub de alimentare.

Dacă copilul dumneavoastră nu se simte bine (are vărsături) după administrarea Maviret, acest lucru poate afecta cantitatea de Maviret din sângele său. În consecință, este posibil ca Maviret să acționeze mai puțin bine.

- Dacă are vărsături **în mai puțin de 3 ore** de la administrarea Maviret, administrați o altă doză.
- Dacă are vărsături **după mai mult de 3 ore** de la administrarea Maviret, nu este necesar să administrați o altă doză până la următoarea doză programată.

### **Dacă ia mai mult Maviret decât trebuie**

Dacă ia accidental mai mult decât doza recomandată, contactați imediat medicul copilului dumneavoastră sau mergeți imediat la cel mai apropiat spital. Luați ambalajul medicamentului la dumneavoastră ca să puteți arăta medicului ce medicament a luat copilul dumneavoastră.

### **Dacă uitați să administrați Maviret**

Este important să nu omiteți nicio doză de medicament.

Dacă copilul dumneavoastră uită să ia o doză, evaluați cât timp a trecut de când ar fi trebuit să ia ultima dată Maviret:

- Dacă au trecut **mai puțin de 18 ore** de la momentul în care copilul dumneavoastră ia Maviret în mod obișnuit, administrați doza uitată cât de curând posibil. Apoi administrați următoarea doză la ora obișnuită.
- Dacă au trecut **18 ore sau mai mult** de la momentul în care copilul dumneavoastră ia Maviret în mod obișnuit, așteptați și administrați doza următoare la ora obișnuită. Nu administrați o doză dublă (două doze la interval prea scurt de timp).

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului copilului dumneavoastră sau farmacistului.

#### 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

**Spuneți medicului copilului dumneavoastră sau farmacistului dacă observați oricare din următoarele reacții adverse:**

**Foarte frecvente:** pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- senzație accentuată de oboseală (fatigabilitate)
- durere de cap

**Frecvente:** pot afecta până la 1 din 10 persoane

- senzație de rău (greață)
- diaree
- senzație de slăbiciune sau lipsă de energie (astenie)

**Mai puțin frecvente:** pot afecta până la 1 din 100 persoane

- umflarea feței, buzelor, limbii, gâtului, abdomenului, brațelor sau picioarelor

**Cu frecvență necunoscută:** frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile

- mâncărime

#### Raportarea reacțiilor adverse

Dacă copilul dumneavoastră manifestă orice reacții adverse, adresați-vă medicului copilului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

#### 5. Cum se păstrează Maviret

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și plic după „EXP”.

Acest medicament nu necesită păstrare specială.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Maviret

- Substanțele active sunt glecaprevir și pibrentasvir. Fiecare plic conține glecaprevir 50 mg și pibrentasvir 20 mg.
- Celelalte componente sunt:
- Copovidonă, tocofersolan, propilen glicol monocaprilat, dioxid de siliciu coloidal, croscarmeloză sodică (numai în granulele de glecaprevir), stearil fumarat de sodiu, hipromeloză (E464), lactoză monohidrat, dioxid de titan, macrogol, oxid de fier roșu (E172), oxid de fier galben (E172)

### Cum arată Maviret și conținutul ambalajului

Maviret granule drajefiate este furnizat în plicuri cu folie din poliester/aluminiu/polietilenă în cutii. Fiecare cutie conține 28 de plicuri. Fiecare plic conține granule roz și galbene.

### Deținătorul autorizației de punere pe piață

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Germania

### Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

#### België/Belgique/Belgien

AbbVie SA  
Tél/Tel: +32 10 477811

#### България

АБВи ЕООД  
Тел.: +359 2 90 30 430

#### Česká republika

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

#### Danmark

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

#### Deutschland

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

#### Eesti

AbbVie OÜ  
Tel: +372 623 1011

#### Lietuva

AbbVie UAB  
Tel: +370 5 205 3023

#### Luxembourg/Luxemburg

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

#### Magyarország

AbbVie Kft.  
Tel.: +36 1 455 8600

#### Malta

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

#### Nederland

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

#### Norge

AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

AbbVie  
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

**Hrvatska**

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

**Ireland**

AbbVie Limited  
Tel: +353 (0)1 4287900

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

AbbVie SIA  
Tel: +371 67605000

**Österreich**

AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Acest prospect a fost revizuit în****Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.

**Pentru a adculța sau solicita o copie o copie a acestui prospect în <Braille>, <litere mari de tipar> sau < audio>, vă rugăm să contactați reprezentantul local al deținătorului autorizației de punere pe piață.**

**7. Instrucțiuni privind administrarea**

Vă rugăm să citiți informațiile de la pct. 7 în întregime înainte de a utiliza Maviret granule în plic.

## Pasul 1. Obțineți numărul de plicuri conform recomandărilor medicului copilului dumneavoastră

Greutatea copilului (kg)	Numărul de plicuri o dată pe zi	Cantitatea de alimente (aproximativă)
Între 12 kg și mai puțin de 20 kg	3 plicuri	Aproximativ 1-2 lingurițe (5-10 ml) de alimente recomandate enumerate la pasul 2
Între 20 kg și mai puțin de 30 kg	4 plicuri	
Între 30 kg și mai puțin de 45 kg	5 plicuri	

Pentru copiii cu greutatea de 45 kg sau mai mult, discutați cu medicul copilului dumneavoastră despre administrarea Maviret comprimate.

Nu administrați mai mult de 5 plicuri.

## Pasul 2. Alegeți alimente potrivite pentru a le amesteca cu Maviret granule

Alimentele potrivite trebuie să se lipească de lingură. Trebuie să fie moi, cu conținut scăzut de apă și să poată fi înghițite fără a fi mestecate.



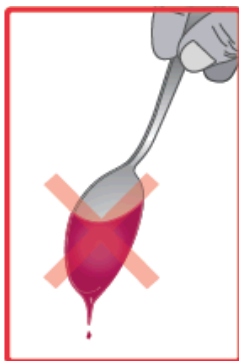
Exemplu de alimente recomandate:

- ✓ Iaurt grecesc
- ✓ Brânză moale/grasă
- ✓ Unt de arahide
- ✓ Cremă de ciocolată cu alune
- ✓ Gem gros
- ✓ Alte alimente care se lipesc de lingură

Notă: pe lângă alimentele utilizate pentru amestecarea granulelor, Maviret trebuie luat, de asemenea, în același timp sau imediat după o masă sau o gustare. Alimentele utilizate pentru a amesteca granulele nu înlocuiesc masa sau gustarea care trebuie luată împreună cu Maviret.

**Nu** utilizați alimente care se scurg de pe lingură, deoarece medicamentul se poate dizolva rapid, poate avea un gust amar și poate deveni mai puțin eficient.

**Nu** utilizați alimente la care copilul dumneavoastră este alergic.



Exemplu de alimente care **nu** trebuie utilizate:

- ✗ Lichide sau alimente apoase
- ✗ Sos de mere
- ✗ Alimente sau lichide care sunt încălzite sau congelate
- ✗ Pâine sau alte alimente care necesită mestecare
- ✗ Alt iaurt decât cel grecesc
- ✗ Alimente pentru sugari
- ✗ Alimente care se scurg de pe lingură

Pentru mai multe informații despre alimentele adecvate, contactați medicul copilului dumneavoastră sau farmacistul.

## Pasul 3. Adunați materiale



Puneți pe o suprafață curată și plană:

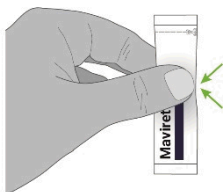
- Cutia cu plicuri în ea
- Alimentele moi
- Bol de utilizat pentru amestecare
- Linguriță
- Foarfece



#### Pasul 4. Cântăriți alimentele

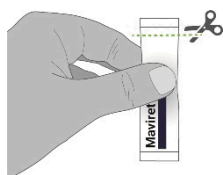
- Puneți o cantitate mică (1-2 lingurițe sau 5-10 ml) de alimente moi într-un bol.
- Granulele din interiorul plicurilor sunt foarte mici, astfel încât plasarea alimentelor în bol mai întâi va ajuta la înglobarea lor.

#### Pasul 5. Pregătiți plicul



- Căutați linia punctată pe plic pentru a găsi capătul superior.
- Țineți plicul în poziție verticală și loviți ușor partea superioară a plicului. Continuați să loviți ușor până când toate granulele din interior cad în partea inferioară.
- Pipăiți bine zona superioară a plicului pentru a vă asigura că toate granulele sunt în partea de jos.

#### Pasul 6. Tăiați partea de sus a plicului



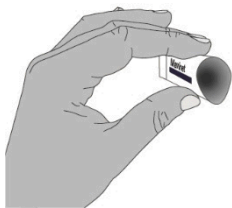
- Apucați plicul de partea centrală, deasupra granulelor din interior.
  - Folosiți foarfecele pentru a tăia complet partea superioară a plicului.
- Atenție: Granulele sunt foarte mici și pot cădea ușor.

#### Pasul 7. Turnați conținutul plicului



- Asigurați-vă că plicul este complet deschis.
- Turnați cu grijă toate granulele (roz și galben) din plic în bolul cu alimente.
- Atingeți ușor plicul pentru a scoate toate granulele.
- Repetați pentru fiecare plic pentru doza zilnică a copilului dumneavoastră.

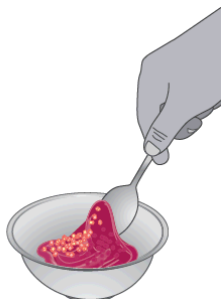
#### Pasul 8. Verificați plicul



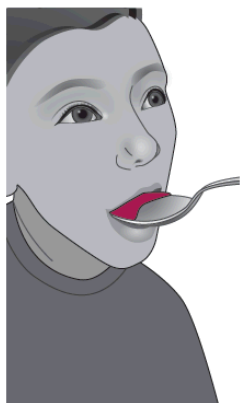
Uitați-vă în interiorul fiecărui plic pentru a vă asigura că nu rămân granule în interior.

Nu lăsați granule în interior, deoarece medicamentul nu va funcționa la fel de bine dacă nu se ia doza completă.

#### Pasul 9. Amestecați



- Utilizați lingurița pentru a amesteca ușor granulele în alimente.
- **Nu** zdrobiți granulele. Dacă granulele sunt zdrobite, vor avea un gust amar.
- **Nu** depozitați amestecul, administrați-l imediat copilului dumneavoastră. Dacă nu este administrat în 5 minute, amestecul poate avea un gust amar. Dacă nu este administrat în decurs de 15 minute, medicamentul poate fi mai puțin eficient. Aruncați și începeți din nou.



### **Pasul 10. Administrați medicamentul**

- Scoateți o cantitate mică de amestec pe linguriță.
  - Asigurați-vă că copilul dumneavoastră înghite amestecul fără a-l mesteca.
  - Repetați operația până când copilul dumneavoastră a luat tot amestecul.
  - Dacă rămân granule, adăugați mai multe alimente și amestecați. Apoi terminați doza.
  - Asigurați-vă că copilul dumneavoastră ia doza completă de medicament.
- ⚠ Dacă copilul dumneavoastră omite o doză, consultați pct. 3 „Cum să luați Maviret” pentru informații suplimentare.



### **Pasul 11. Confirmați doza pentru ziua următoare**

Verificați dacă aveți suficiente plicuri pentru următoarea doză de Maviret a copilului dumneavoastră.

Pentru reînnoirea plicurilor sau pentru reînnoirea rețetei, contactați medicul copilului dumneavoastră sau farmacistul.