

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Maviret 100 mg/40 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de glécaprévir et 40 mg de pibrentasvir.

Excipient à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé contient 7,48 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimé pelliculé rose, de forme oblongue, biconvexe, de 18,8 mm x 10,0 mm de dimensions, portant la mention « NXT » gravée sur une face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Maviret est indiqué dans le traitement de l'infection chronique par le virus de hépatite C (VHC) chez l'adulte (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Maviret doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints d'hépatite C chronique.

Posologie

La dose recommandée de Maviret est de 300 mg/120 mg (trois comprimés de 100 mg/40 mg), pris oralement, une fois par jour avec de la nourriture (voir rubrique 5.2).

Les durées du traitement par Maviret recommandées chez les patients infectés par le VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 présentant une maladie hépatique compensée (avec ou sans cirrhose) sont indiquées dans le Tableau 1 et dans le Tableau 2.

Tableau 1 : Durée de traitement par Maviret recommandée chez les patients non préalablement traités pour une infection par le VHC

Génotype	Durée de traitement recommandée	
	Sans cirrhose	Avec cirrhose
Tous les génotypes du VHC	8 semaines	12 semaines

Tableau 2 : Durée de traitement par Maviret recommandée chez les patients en échec thérapeutique lors d'un traitement préalable par peg-IFN + ribavirine +/- sofosbuvir ou par sofosbuvir + ribavirine

Génotype	Durée de traitement recommandée	
	Sans cirrhose	Avec cirrhose
G 1, 2, 4-6	8 semaines	12 semaines
G 3	16 semaines	16 semaines

Pour les patients en échec thérapeutique suite à un traitement par inhibiteur de la protéase NS3/4A et/ou de la NS5A, voir rubrique 4.4.

Oubli de doses

En cas d'oubli d'une dose de Maviret, la dose prescrite peut être prise dans les 18 heures suivant l'heure à laquelle elle aurait dû être prise. Si plus de 18 heures se sont écoulées depuis l'heure habituelle de prise de Maviret, la dose oubliée ne doit **pas** être prise et le patient doit prendre la dose suivante conformément au schéma posologique habituel. Les patients doivent être informés qu'ils ne doivent pas prendre une dose double.

Si des vomissements surviennent dans les 3 heures suivant la prise de Maviret, une dose supplémentaire doit être prise. Si des vomissements surviennent plus de 3 heures après la prise de Maviret, aucune dose supplémentaire n'est nécessaire.

Patients âgés

Aucun ajustement posologique de Maviret n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique de Maviret n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale, quel que soit son stade, y compris les patients dialysés (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique de Maviret n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A). Maviret n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) et est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Patients transplantés hépatiques

Maviret peut être utilisé pendant une durée minimale de 12 semaines chez les patients ayant bénéficié d'une transplantation hépatique (voir rubrique 4.4). Une durée de traitement de 16 semaines doit être envisagée chez les patients infectés par le génotype 3 et préalablement traités par peg-IFN + ribavirine +/- sofosbuvir ou par sofosbuvir + ribavirine.

Patients co-infectés par le VIH-1

Respecter les recommandations posologiques figurant dans les Tableaux 1 et 2. Pour les recommandations posologiques relatives aux antiviraux anti-VIH, voir rubrique 4.5.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Maviret chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie orale.

Les patients doivent être informés qu'ils doivent avaler les comprimés entiers avec de la nourriture, sans mâcher, écraser ou casser les comprimés car cela pourrait modifier la biodisponibilité des composants (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.2).

Co-administration avec les produits contenant de l'atazanavir, avec l'atorvastatine, la simvastatine, le dabigatran éxétilate, les médicaments contenant de l'éthinylestradiol, les inducteurs puissants de la P-gp et du CYP3A (ex. : rifampicine, carbamazépine, millepertuis (*Hypericum perforatum*), phénobarbital, phénytoïne et primidone) (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Réactivation du virus de l'hépatite B

Des cas de réactivation du virus de l'hépatite B (VHB), dont certains d'issue fatale, ont été rapportés pendant ou après un traitement par des agents antiviraux à action directe. Un dépistage du VHB doit être réalisé chez tous les patients avant l'initiation du traitement. Les patients co-infectés par le VHB et le VHC sont exposés à un risque de réactivation du VHB et doivent par conséquent être surveillés et pris en charge conformément aux recommandations cliniques en vigueur.

Patients transplantés hépatiques

La sécurité et l'efficacité de Maviret chez les patients transplantés hépatiques n'ont pas encore été établies. La décision de traitement par Maviret au sein de cette population, à la posologie recommandée (voir rubrique 4.2), doit s'appuyer sur une évaluation des bénéfices et des risques potentiels pour chaque patient.

Insuffisance hépatique

Maviret n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh B) et est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) (voir rubriques 4.2, 4.3 et 5.2).

Patients en échec thérapeutique suite à un traitement par inhibiteur de la NS5A et/ou de la protéase NS3/4A

Des patients infectés par le VHC de génotype 1 (et un nombre très limité de patients infectés par le VHC de génotype 4) en échec thérapeutique après des traitements pouvant conférer une résistance au glécaprévir/pibrentasvir ont été étudiés dans l'étude MAGELLAN-1 (rubrique 5.1). Le risque d'échec était, comme prévu, plus élevé pour les patients exposés à ces deux classes. Il n'a pas été établi d'algorithme de résistance prédictif du risque d'échec en fonction de la résistance à l'inclusion. L'accumulation d'une résistance aux deux classes a été un constat général chez les patients en échec thérapeutique après un retraitement par le glécaprévir/pibrentasvir dans l'étude MAGELLAN-1. Aucune donnée de retraitement n'est disponible pour les patients infectés par le VHC de génotype 2, 3, 5 ou 6. Maviret n'est pas recommandé pour le retraitement des patients préalablement traités par un inhibiteur de la protéase NS3/4A et/ou par un inhibiteur de la NS5A.

Interactions médicamenteuses

L'administration concomitante avec certains médicaments n'est pas recommandée comme détaillé à la rubrique 4.5.

Lactose

Maviret contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effets potentiels de Maviret sur d'autres médicaments

Le glécaprévir et le pibrentasvir sont des inhibiteurs de la glycoprotéine P (P-gp), de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP) et du polypeptide de transport des anions organiques (OATP) 1B1/3. L'administration concomitante de Maviret est susceptible d'augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments substrats de la P-gp (ex : dabigatran éxilate, digoxine), de la BCRP (ex : rosuvastatine) ou de l'OATP1B1/3 (ex : atorvastatine, lovastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine). Voir le Tableau 3 pour les recommandations spécifiques relatives aux interactions avec les substrats sensibles de la P-gp, de la BCRP et de l'OATP1B1/3. Pour les autres substrats de la P-gp, de la BCRP ou de l'OATP1B1/3, un ajustement de la dose pourrait être nécessaire.

Le glécaprévir et le pibrentasvir sont de faibles inhibiteurs du cytochrome P450 (CYP) 3A et de l'uridine glucuronosyltransférase (UGT) 1A1 *in vivo*. Aucune augmentation cliniquement pertinente de l'exposition n'a été observée pour des substrats sensibles du CYP3A (midazolam, félodipine) ou de l'UGT1A1 (raltégravir) en cas d'administration concomitante avec Maviret.

Le glécaprévir et le pibrentasvir inhibent la pompe d'exportation des sels biliaires (BSEP) *in vitro*.

Aucune inhibition significative du CYP1A2, du CYP2C9, du CYP2C19, du CYP2D6, de l'UGT1A6, de l'UGT1A9, de l'UGT1A4, de l'UGT2B7, de l'OCT1, de l'OCT2, de l'OAT1, de l'OAT3, de MATE1 ou de MATE2K n'est attendue.

Patients traités par des anti-vitamine K

La fonction hépatique pouvant être modifiée lors d'un traitement par Maviret, une surveillance étroite du Rapport International Normalisé (« *International Normalised Ratio*, INR ») est recommandée.

Effets potentiels d'autres médicaments sur Maviret

Utilisation avec des inducteurs puissants de la P-gp/CYP3A

Les médicaments qui sont des inducteurs puissants de la P-gp et du CYP3A (ex : rifampicine, carbamazépine, millepertuis (*Hypericum perforatum*), phénobarbital, phénytoïne et primidone) pourraient réduire significativement les concentrations plasmatiques du glécaprévir ou du pibrentasvir et entraîner une réduction de l'effet thérapeutique de Maviret ou une perte de réponse virologique. La co-administration de ces médicaments avec Maviret est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

La co-administration de Maviret avec des médicaments qui sont des inducteurs modérés de la P-gp/CYP3A pourrait diminuer les concentrations plasmatiques du glécaprévir et du pibrentasvir (ex : oxcarbazépine, eslicarbazépine, lumacaftor, crizotinib). La co-administration d'inducteurs modérés n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Le glécaprévir et le pibrentasvir sont des substrats de la P-gp et/ou de la BCRP (transporteurs d'efflux). Le glécaprévir est également un substrat des transporteurs d'influx hépatiques OATP1B1/3. La co-administration de Maviret et de médicaments qui inhibent la P-gp et la BCRP (ex : ciclosporine,

cobicistat, dronédarone, itraconazole, kétoconazole, ritonavir) peut ralentir l'élimination du glécaprévir et du pibrentasvir et par conséquent augmenter l'exposition plasmatique des antiviraux. Les médicaments inhibant l'OATP1B1/3 (ex : elvitégravir, ciclosporine, darunavir, lopinavir) augmentent les concentrations systémiques de glécaprévir.

Interactions médicamenteuses avérées et potentielles

Le Tableau 3 présente, par le rapport des moyennes des moindres carrés (intervalle de confiance à 90 %), l'effet sur la concentration de Maviret et de certains médicaments concomitants fréquents. Le sens de la flèche indique le sens de variation des expositions (C_{\max} , ASC et C_{\min}) au glécaprévir, au pibrentasvir et au médicament co-administré ↑ = *augmentation (supérieure à 25 %)*, ↓ = *diminution (de plus de 20 %)*, ↔ = *aucune variation* (diminution inférieure ou égale à 20 % ou augmentation inférieure ou égale à 25 %). Cette liste n'est pas exhaustive.

Tableau 3 : Interactions entre Maviret et d'autres médicaments

Médicaments par aires thérapeutiques / mécanisme d'interaction possible	Effet sur les concentrations des médicaments	C _{max}	ASC	C _{min}	Commentaires cliniques
ANTAGONISTES DES RÉCEPTEURS DE L'ANGIOTENSINE II					
Losartan 50 mg dose unique	↑ losartan	2,51 (2,00 - 3,15)	1,56 (1,28 - 1,89)	--	Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.
	↑ acide carboxylique du losartan	2,18 (1,88 - 2,53)	1,14 (1,04 - 1,25)	--	
Valsartan 80 mg dose unique (Inhibition de l'OATP1B1/3)	↑ valsartan	1,36 (1,17 - 1,58)	1,31 (1,16 - 1,49)	--	Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.
ANTIARYTHMIQUES					
Digoxine 0,5 mg dose unique (Inhibition de la P-gp)	↑ digoxine	1,72 (1,45 - 2,04)	1,48 (1,40 - 1,57)	--	La prudence et une surveillance des concentrations thérapeutiques de la digoxine sont recommandées.
ANTICOAGULANTS					
Dabigatran étexilate 150 mg dose unique (Inhibition de la P-gp)	↑ dabigatran	2,05 (1,72 - 2,44)	2,38 (2,11 - 2,70)	--	L'utilisation concomitante est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
ANTICONVULSIVANTS					
Carbamazépine 200 mg deux fois par jour (Induction de la P-gp/CYP3A)	↓ glécaprévir	0,33 (0,27 - 0,41)	0,34 (0,28 - 0,40)	--	L'utilisation concomitante peut entraîner une réduction de l'effet thérapeutique de Maviret et est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
	↓ pibrentasvir	0,50 (0,42 - 0,59)	0,49 (0,43 - 0,55)	--	
Phénytoïne, phénobarbital, primidone	Non étudié. Attendu : ↓ glécaprévir et ↓ pibrentasvir				

ANTIMYCOBACTÉRIENS					
Rifampicine 600 mg dose unique (Inhibition de l'OATP1B1/3)	↑ glécaprévir	6,52 (5,06 - 8,41)	8,55 (7,01 - 10,4)	--	L'utilisation concomitante est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Rifampicine 600 mg une fois par jour ^a (Induction de la P-gp/BCRP/CYP 3A)	↓ glécaprévir	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)	--	
PRODUITS CONTENANT DE L'ÉTHINYLESTRADIOL					
Éthinylestradiol (EE)/Norgestimat e 35 µg/250 µg une fois par jour	↑ EE	1,31 (1,24 - 1,38)	1,28 (1,23 - 1,32)	1,38 (1,25 - 1,52)	L'administration concomitante de Maviret avec des produits contenant de l'éthinylestradiol est contre-indiquée en raison du risque d'élévation du taux d'ALAT (voir rubrique 4.3). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire avec le lévonorgestrel, la noréthistérone ou le norgestimate utilisés comme contraceptifs progestatifs.
	↑ orelgestromine	↔	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/Lévonorgestre l 20 µg/100 µg une fois par jour	↑ 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)	
PRODUITS À BASE DE PLANTES					
Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>) (Induction de la P-gp/CYP3A)	Non étudié. Attendu : ↓ glécaprévir et ↓ pibrentasvir				L'utilisation concomitante peut entraîner une réduction de l'effet thérapeutique de Maviret et elle est donc contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
ANTIVIRAUX ANTI-VIH					
Atazanavir + ritonavir 300/100 mg une fois par jour ^b	↑ glécaprévir	≥4,06 (3,15 - 5,23)	≥6,53 (5,24 - 8,14)	≥14,3 (9,85 - 20,7)	L'administration concomitante avec l'atazanavir est contre-indiquée en raison du risque d'élévation du taux d'ALAT (voir rubrique 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 une fois par jour	↑ glécaprévir	3,09 (2,26 - 4,20)	4,97 (3,62 - 6,84)	8,24 (4,40 - 15,4)	L'administration concomitante avec le darunavir n'est pas recommandée.
	↔ pibrentasvir	↔	↔	1,66 (1,25 - 2,21)	
Éfavirenz/emtricit abine/fumarate de ténofovir disoproxil 600/200/300 mg une fois par jour	↑ ténofovir	↔	1,29 (1,23 - 1,35)	1,38 (1,31 - 1,46)	L'utilisation concomitante d'éfavirenz peut entraîner une réduction de l'effet thérapeutique de Maviret et n'est donc
	L'effet de l'éfavirenz/l'emtricitabine/fumarate de ténofovir disoproxil sur le glécaprévir et le pibrentasvir n'a pas été directement quantifié dans le cadre de cette étude, mais l'exposition au glécaprévir et au pibrentasvir était significativement inférieure par rapport aux témoins historiques.				

					pas recommandée. Aucune interaction cliniquement significative n'est attendue avec le fumarate de ténofovir disoproxil.
Elvitégravir/cobicistat/emtricitabine / ténofovir alafénamide (Inhibition de la P-gp, de la BCRP et de l'OATP par le cobicistat, inhibition de l'OATP par l'elvitégravir)	↔ ténofovir	↔	↔	↔	Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.
	↑ glécaprévir	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 une fois par jour	↑ glécaprévir	2,55 (1,84 - 3,52)	4,38 (3,02 - 6,36)	18,6 (10,4 - 33,5)	L'administration concomitante n'est pas recommandée.
	↑ pibrentasvir	1,40 (1,17 - 1,67)	2,46 (2,07 - 2,92)	5,24 (4,18 - 6,58)	
Raltégravir 400 mg deux fois par jour (Inhibition de l'UGT1A1)	↑ raltégravir	1,34 (0,89 - 1,98)	1,47 (1,15 - 1,87)	2,64 (1,42 - 4,91)	Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.
ANTIVIRAUX ANTI-VHC					
Sofosbuvir 400 mg dose unique (Inhibition de la P-gp/BCRP)	↑ sofosbuvir	1,66 (1,23 - 2,22)	2,25 (1,86 - 2,72)	--	Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire.
	↑ GS-331007	↔	↔	1,85 (1,67 - 2,04)	
	↔ glécaprévir	↔	↔	↔	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	↔	
INHIBITEURS DE LA HMG-CoA RÉDUCTASE					
Atorvastatine 10 mg une fois par jour (Inhibition de l'OATP1B1/3, de la P-gp, de la BCRP, du CYP3A)	↑ atorvastatine	22,0 (16,4 - 29,5)	8,28 (6,06 - 11,3)	--	L'administration concomitante avec l'atorvastatine et la simvastatine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
Simvastatine 5 mg une fois par jour (Inhibition de l'OATP1B1/3, de la P-gp, de la BCRP)	↑ simvastatine	1,99 (1,60 - 2,48)	2,32 (1,93 - 2,79)	--	
	↑ simvastatine acide	10,7 (7,88 - 14,6)	4,48 (3,11 - 6,46)	--	
Lovastatine 10 mg une fois par jour (Inhibition de l'OATP1B1/3, de la P-gp, de la	↑ lovastatine	↔	1,70 (1,40 - 2,06)	--	L'administration concomitante n'est pas recommandée. En cas d'utilisation de la lovastatine, la dose ne doit pas dépasser 20 mg/jour et une
	↑ lovastatine acide	5,73 (4,65 - 7,07)	4,10 (3,45 - 4,87)	--	

BCRP)					surveillance adaptée doit être mise en place.
Pravastatine 10 mg une fois par jour (Inhibition de l'OATP1B1/3)	↑ pravastatine	2,23 (1,87 - 2,65)	2,30 (1,91 - 2,76)	--	La prudence est recommandée. La dose de pravastatine ne doit pas dépasser 20 mg par jour et la dose de rosuvastatine ne doit pas dépasser 5 mg par jour.
Rosuvastatine 5 mg une fois par jour (Inhibition de l'OATP1B1/3, BCRP)	↑ rosuvastatine	5,62 (4,80 - 6,59)	2,15 (1,88 - 2,46)	--	
Fluvastatine, Pitavastatine	Non étudié. Attendu : ↑ fluvastatine et ↑ pitavastatine				Les interactions avec la fluvastatine et la pitavastatine sont probables et la prudence est recommandée pendant le traitement en association. Une faible dose de statine est recommandée au début du traitement par AAD.
IMMUNOSUPPRESSEURS					
Ciclosporine 100 mg dose unique	↑ glécaprévir ^c	1,30 (0,95 - 1,78)	1,37 (1,13 - 1,66)	1,34 (1,12 - 1,60)	L'utilisation de Maviret n'est pas recommandée chez les patients nécessitant des doses stables de ciclosporine
	↑ pibrentasvir	↔	↔	1,26 (1,15 - 1,37)	
Ciclosporine 400 mg dose unique	↑ glécaprévir	4,51 (3,63 - 6,05)	5,08 (4,11 - 6,29)	--	> 100 mg par jour. Si le traitement en association est inévitable, son utilisation peut être envisagée, si le bénéfice l'emporte sur le risque, avec une surveillance clinique étroite.
	↑ pibrentasvir	↔	1,93 (1,78 - 2,09)	--	
Tacrolimus 1 mg dose unique (Inhibition du CYP3A4 et de la P-gp)	↑ tacrolimus	1,50 (1,24 - 1,82)	1,45 (1,24 - 1,70)	--	L'association de Maviret avec le tacrolimus doit être utilisée avec prudence. Une augmentation de l'exposition au tacrolimus est attendue. Par conséquent, un suivi thérapeutique pharmacologique du tacrolimus est recommandé et un ajustement de la posologie de tacrolimus doit être
	↔ glécaprévir	↔	↔	↔	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	↔	

					fait en conséquence.
INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS					
Oméprazole 20 mg une fois par jour (Augmentation du pH gastrique)	↓ glécaprévir	0,78 (0,60 - 1,00)	0,71 (0,58 - 0,86)	--	L'administration concomitante de Maviret avec l'oméprazole 40 mg une fois par jour peut induire une réduction de l'effet thérapeutique et n'est pas recommandée.
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Oméprazole 40 mg une fois par jour (1 heure avant le petit- déjeuner)	↓ glécaprévir	0,36 (0,21 - 0,59)	0,49 (0,35 - 0,68)	--	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Oméprazole 40 mg une fois par jour (le soir en dehors des repas)	↓ glécaprévir	0,54 (0,44 - 0,65)	0,51 (0,45 - 0,59)	--	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
ANTI-VITAMINE K					
Anti-vitamine K	Non étudié.				Une surveillance étroite de l'INR est recommandée avec tous les anti- vitamine K en raison des modifications de la fonction hépatique qui peuvent survenir lors du traitement par Maviret.

AAD = antiviral à action directe.

- Effet de la rifampicine sur le glécaprévir et le pibrentasvir 24 heures après la dernière administration de rifampicine.
- Effet de l'atazanavir et du ritonavir sur la première dose de glécaprévir et de pibrentasvir.
- Les patients transplantés infectés par le VHC recevant une dose de ciclosporine inférieure ou égale à 100 mg par jour avaient des concentrations de glécaprévir 4 fois plus élevées que les patients ne recevant pas de ciclosporine.

Des études supplémentaires d'interaction médicamenteuse ont été conduites avec les médicaments suivants et elles n'ont montré aucune interaction cliniquement significative avec Maviret : abacavir, amlodipine, buprénorphine, caféine, dextrométhorphan, dolutégravir, emtricitabine, félodipine, lamivudine, lamotrigine, méthadone, midazolam, naloxone, noréthistérone ou autres contraceptifs à base de progestatif seul, rilpivirine, ténofovir alafénamide et tolbutamide.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou les données disponibles sont limitées (moins de 300 cas de grossesse) concernant l'utilisation du glécaprévir ou du pibrentasvir chez la femme enceinte.

Les études menées chez le rat /la souris avec le glécaprévir ou le pibrentasvir n'indiquent pas d'effet délétère direct ou indirect en matière de toxicité sur la reproduction. Une toxicité maternelle associée à la perte embryofœtale a été observée chez le lapin avec le glécaprévir, ce qui a empêché l'évaluation du glécaprévir aux doses cliniques dans cette espèce (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, l'utilisation de Maviret n'est pas recommandée pendant la grossesse.

Allaitement

On ignore si le glécaprévir ou le pibrentasvir sont excrétés dans le lait maternel. Les données pharmacocinétiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion du glécaprévir et du

pibrentasvir dans le lait (pour plus de détails voir rubrique 5.3). Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. La décision doit être prise entre interrompre l'allaitement ou interrompre/éviter le traitement par Maviret en évaluant le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité

Il n'existe pas de données quant à l'effet du glécaprévir et/ou du pibrentasvir sur la fertilité humaine. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères du glécaprévir ou du pibrentasvir sur la fertilité à des niveaux d'exposition supérieurs aux expositions chez l'Homme à la dose recommandée (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Maviret n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'évaluation de sécurité d'emploi de Maviret repose sur des études de phase 2 et 3 portant sur environ 2 300 patients traités pendant 8, 12 ou 16 semaines et présentant une maladie hépatique compensée (avec ou sans cirrhose). Les effets indésirables les plus fréquemment reportés (incidence $\geq 10\%$) étaient des céphalées et de la fatigue. Moins de 0,1 % des patients traités par Maviret ont présenté des effets indésirables graves (accident ischémique transitoire). La proportion de patients ayant arrêté définitivement le traitement par Maviret en raison d'effets indésirables était de 0,1 %. Le type et la sévérité des effets indésirables survenus chez les patients cirrhotiques et non cirrhotiques étaient globalement comparables.

Tableau de synthèse des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés chez des patients traités par Maviret. Les effets indésirables sont présentés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence. La fréquence d'un effet est définie comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$).

Tableau 4 : Effets indésirables identifiés sous Maviret

Fréquence	Effets indésirables
<i>Affections du système nerveux</i>	
Très fréquent	céphalées
<i>Affections gastro-intestinales</i>	
Fréquent	diarrhées, nausées
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	
Très fréquent	fatigue
Fréquent	asthénie

Description de certains effets indésirables

Effets indésirables chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, y compris ceux sous dialyse

La sécurité d'emploi de Maviret chez les patients ayant une maladie rénale chronique (stade 4 ou 5, y compris patients dialysés) et présentant une infection chronique par le virus de l'hépatite C de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 avec une maladie hépatique compensée (avec ou sans cirrhose) a été évaluée chez 104 patients (EXPEDITION-4). Les effets indésirables les plus fréquents observés chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère étaient un prurit (17 %) et de la fatigue (12 %).

Augmentation de la bilirubine sérique

Une augmentation de la bilirubine totale correspondant à au moins 2 fois la limite supérieure de la normale (LSN) a été constatée chez 1,3 % des patients en lien avec l'inhibition du métabolisme et des transporteurs de la bilirubine médiée par le glécaprévir. Ces augmentations de la bilirubine étaient asymptomatiques, temporaires et se produisaient généralement en début de traitement. Ces élévations de la bilirubine étaient principalement indirectes et n'étaient pas associées à une élévation du taux d'ALAT. Une hyperbilirubinémie directe a été rapportée chez 0,3 % des patients.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

La plus forte dose documentée administrée à des volontaires sains est de 1 200 mg une fois par jour pendant 7 jours pour le glécaprévir et de 600 mg une fois par jour pendant 10 jours pour le pibrentasvir. Des élévations asymptomatiques du taux d'ALAT sérique ($> 5 \times$ LSN) ont été observées chez 1 volontaire sain sur 70 après administration de doses répétées de glécaprévir (700 mg ou 800 mg) une fois par jour pendant ≥ 7 jours. En cas de surdosage, il est recommandé de surveiller le patient pour déceler tout signe ou symptôme de toxicité (voir rubrique 4.8). Un traitement symptomatique approprié doit être instauré immédiatement. L'hémodialyse ne permet pas d'éliminer significativement le glécaprévir et le pibrentasvir.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antiviraux à action directe, code ATC : non encore attribué

Mécanisme d'action

Maviret est une association à dose fixe de deux antiviraux à action directe pangénotypique, le glécaprévir (inhibiteur de la protéase NS3/4A) et le pibrentasvir (inhibiteur de la NS5A), qui ciblent plusieurs étapes du cycle de vie du VHC.

Glécaprévir

Le glécaprévir est un inhibiteur pangénotypique de la protéase NS3/4A du VHC qui est nécessaire au clivage protéolytique de la polyprotéine codée du VHC (en formes matures des protéines NS3, NS4A, NS4B, NS5A, et NS5B) et qui est essentielle à la réplication virale.

Pibrentasvir

Le pibrentasvir est un inhibiteur pangénotypique de la NS5A du VHC qui est essentielle à la réplication de l'ARN viral et à l'assemblage des virions. Le mécanisme d'action du pibrentasvir a été caractérisé d'après la cartographie de l'activité antivirale en culture cellulaire et de la résistance aux médicaments.

Activité antivirale

Les CE₅₀ du glécaprévir et du pibrentasvir contre les réplicons de pleine longueur ou les réplicons chimériques codant pour des séquences de NS3 ou de NS5A provenant de souches biologiques sont présentées dans le Tableau 5.

Tableau 5. Activité du glécaprévir et du pibrentasvir contre des lignées cellulaires de réplicons

des génotypes 1 à 6 du VHC

Sous-type de VHC	CE ₅₀ du glécaprévir, nM	CE ₅₀ du pibrentasvir, nM
1a	0,85	0,0018
1b	0,94	0,0043
2a	2,2	0,0023
2b	4,6	0,0019
3a	1,9	0,0021
4a	2,8	0,0019
5a	ND	0,0014
6a	0,86	0,0028

ND = Non disponible

L'activité *in vitro* du glécaprévir a également été étudiée au cours d'une analyse biochimique, avec des IC₅₀ basses similaires quel que soit le génotype.

Les CE₅₀ du glécaprévir et du pibrentasvir contre les réplicons chimériques codant pour des séquences de NS3 ou de NS5A provenant d'isolats cliniques sont présentées dans le Tableau 6.

Tableau 6. Activité du glécaprévir et du pibrentasvir contre des réplicons transitoires porteurs de la NS3 ou de la NS5A du VHC de génotype 1 à 6 provenant d'isolats cliniques

Sous-type de VHC	Glécaprévir		Pibrentasvir	
	Nombre d'isolats cliniques	CE ₅₀ médiane, nM (intervalle)	Nombre d'isolats cliniques	CE ₅₀ médiane, nM (intervalle)
1a	11	0,08 (0,05 – 0,12)	11	0,0009 (0,0006 – 0,0017)
1b	9	0,29 (0,20 – 0,68)	8	0,0027 (0,0014 – 0,0035)
2a	4	1,6 (0,66 – 1,9)	6	0,0009 (0,0005 – 0,0019)
2b	4	2,2 (1,4 – 3,2)	11	0,0013 (0,0011 – 0,0019)
3a	2	2,3 (0,71 – 3,8)	14	0,0007 (0,0005 – 0,0017)
4a	6	0,41 (0,31 – 0,55)	8	0,0005 (0,0003 – 0,0013)
4b	ND	ND	3	0,0012 (0,0005 – 0,0018)
4d	3	0,17 (0,13 – 0,25)	7	0,0014 (0,0010 – 0,0018)
5a	1	0,12	1	0,0011
6a	ND	ND	3	0,0007 (0,0006 – 0,0010)
6e	ND	ND	1	0,0008
6p	ND	ND	1	0,0005

ND = Non disponible

Résistance

En culture cellulaire

Le phénotype des protéines NS3 ou NS5A porteuses de substitutions d'acides aminés sélectionnées en culture cellulaire ou importantes pour la classe d'inhibiteurs a été caractérisé dans des réplicons.

Les substitutions importantes pour la classe des inhibiteurs de la protéase du VHC en position 36, 43, 54, 55, 56, 155, 166 ou 170 dans la protéine NS3 n'ont pas eu d'impact sur l'activité du glécaprévir. Les substitutions d'acides aminés en position 168 dans la protéine NS3 n'ont pas eu d'impact sur le génotype 2, tandis que certaines substitutions en position 168 ont réduit la sensibilité au glécaprévir d'un facteur pouvant aller jusqu'à 55 (génotypes 1, 3, 4) voire > 100 (génotype 6). Certaines substitutions en position 156 ont réduit la sensibilité au glécaprévir (génotypes 1 à 4) d'un facteur > 100. Les substitutions d'acides aminés en position 80 n'ont pas réduit la sensibilité au

glécaprévir sauf la substitution Q80R dans le génotype 3a, qui a réduit la sensibilité au glécaprévir d'un facteur de 21.

Les substitutions uniques importantes pour la classe des inhibiteurs de la NS5A en position 24, 28, 30, 31, 58, 92 ou 93 dans la protéine NS5A dans les génotypes 1 à 6 n'ont pas eu d'impact sur l'activité du pibrentasvir. Spécifiquement dans le génotype 3a, les substitutions A30K ou Y93H n'ont pas eu d'impact sur l'activité du pibrentasvir. Certaines combinaisons de substitutions dans les génotypes 1a et 3a (y compris A30K+Y93H dans le génotype 3a) ont entraîné des réductions de la sensibilité au pibrentasvir.

Dans les études cliniques

Études chez les patients naïfs de traitement ou préalablement traités par peg-interféron (pegIFN), ribavirine (RBV) et/ou sofosbuvir avec ou sans cirrhose

Dans les études cliniques de phase 2 et 3, vingt-deux des quelques 2 300 patients traités par Maviret pendant 8, 12 ou 16 semaines ont présenté un échec virologique (2 infectés par le VHC de génotype 1, 2 par le génotype 2, 18 par le génotype 3).

Parmi les 2 patients infectés par le VHC de génotype 1 ayant présenté un échec virologique, l'un était porteur de substitutions apparues sous traitement de type A156V dans la NS3 et Q30R/L31M/H58D dans la NS5A, et l'autre de substitutions Q30R/H58D dans la NS5A (tandis que Y93N était présente à l'inclusion et après traitement).

Parmi les 2 patients infectés par le VHC de génotype 2, aucune substitution apparue sous traitement n'a été observée dans la NS3 ou la NS5A (le polymorphisme M31 dans la NS5A était présent à l'inclusion et après traitement chez les 2 patients).

Parmi les 18 patients infectés par le VHC de génotype 3 traités par Maviret pendant 8, 12 ou 16 semaines et ayant présenté un échec virologique, des substitutions apparues sous traitement de type Y56H/N, Q80K/R, A156G, ou Q168L/R ont été observées dans la NS3 chez 11 patients. A166S ou Q168R étaient présentes à l'inclusion et après traitement chez 5 patients. Des substitutions apparues sous traitement de type M28G, A30G/K, L31F, P58T, ou Y93H ont été observées dans la NS5A chez 16 patients, et A30K (n = 9) ou Y93H (n = 5) étaient présentes chez 13 patients à l'inclusion et après traitement.

Études chez les patients avec ou sans cirrhose compensée préalablement traités par inhibiteurs de la protéase NS3/4 et/ou de la NS5A

Dix patients sur les 113 traités par Maviret dans l'étude MAGELLAN-1 pendant 12 ou 16 semaines ont présenté un échec virologique.

Parmi les 10 patients infectés par le VHC de génotype 1 ayant présenté un échec virologique, des substitutions apparues sous traitement de type V36A/M, R155K/T, A156G/T/V ou D168A/T dans la NS3 ont été observées chez 7 patients. Cinq sur ces 10 patients présentaient des combinaisons de V36M, Y56H, R155K/T ou D168A/E dans la NS3 à l'inclusion et après traitement. L'ensemble des patients infectés par le VHC de génotype 1 ayant présenté un échec virologique avaient une ou plusieurs substitutions de type L/M28M/T/V, Q30E/G/H/K/L/R, L31M, délétion P32, H58C/D ou Y93H dans la NS5A à l'inclusion, et d'autres substitutions apparues sous traitement de type M28A/G, P29Q/R, Q30K, H58D ou Y93H ont été observées dans la NS5A chez 7 d'entre eux au moment de l'échec virologique.

Effet des polymorphismes d'acides aminés du VHC présents à l'inclusion sur la réponse au traitement

Une analyse poolée de patients naïfs de traitement ou préalablement traités par peg-interféron, ribavirine et/ou sofosbuvir ayant reçu Maviret lors d'études cliniques de phase 2 et 3 a été menée afin d'étudier le lien entre la présence de polymorphismes à l'inclusion et le résultat du traitement et de décrire les substitutions observées au moment de l'échec virologique. Les polymorphismes d'acides aminés présents à l'inclusion relatifs à une séquence de référence spécifique d'un sous-type aux positions 155, 156 et 168 dans la NS3 et 24, 28, 30, 31, 58, 92 et 93 dans la NS5A ont été évalués par

séquençage à haut débit (NGS) en utilisant un seuil de détection de 15 %. Des polymorphismes présents à l'inclusion dans la NS3 ont été détectés chez 1,1 % (9/845), 0,8 % (3/398), 1,6 % (10/613), 1,2 % (2/164), 41,9 % (13/31) et 2,9 % (1/34) des patients infectés respectivement par un VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6. Des polymorphismes présents à l'inclusion dans la NS5A ont été détectés chez 26,8 % (225/841), 79,8 % (331/415), 22,1 % (136/615), 49,7 % (80/161), 12,9 % (4/31) et 54,1 % (20/37) des patients infectés respectivement par un VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6.

Génotypes 1, 2, 4, 5 et 6 : Les polymorphismes présents à l'inclusion dans les génotypes 1, 2, 4, 5 et 6 n'ont pas eu d'impact sur le résultat du traitement.

Génotype 3 : Chez les patients ayant reçu le traitement à la dose recommandée (n = 309), les polymorphismes de la NS5A (Y93H inclus) ou de la NS3 présents à l'inclusion n'ont pas eu d'impact pertinent sur le résultat du traitement. Tous les patients (15/15) porteurs d'Y93H et 75 % (15/20) des porteurs d'A30K dans la NS5A à l'inclusion ont obtenu une RVS12. La prévalence globale d'A30K et d'Y93H à l'inclusion était de 6,5 % et de 4,9 %, respectivement. La capacité à évaluer l'impact des polymorphismes de la NS5A à l'inclusion était limitée chez les patients naïfs de traitement atteints de cirrhose et chez les patients préalablement traités en raison de la faible prévalence d'A30K (1,6 %, 2/128) ou d'Y93H (3,9 %, 5/128).

Résistance croisée

Les données *in vitro* indiquent que la majorité des substitutions d'acides aminés associées à la résistance dans la NS5A en position 24, 28, 30, 31, 58, 92 ou 93, qui confèrent une résistance à l'ombitasvir, au daclatasvir, au lédirasvir, à l'elbasvir ou au velpatasvir n'ont pas affecté la sensibilité au pibrentasvir. Certaines combinaisons de substitutions de la NS5A à ces positions ont montré des réductions de la sensibilité au pibrentasvir. Le glécaprévir a été pleinement actif en présence de substitutions associées à la résistance dans la NS5A, tandis que le pibrentasvir a été pleinement actif en présence de substitutions associées à la résistance dans la NS3. Le glécaprévir et le pibrentasvir ont tous deux été pleinement actifs en présence de substitutions associées à la résistance aux inhibiteurs nucléosidiques et non nucléosidiques de NS5B.

Efficacité et sécurité clinique

Le Tableau 7 résume les études cliniques menées avec Maviret chez des patients infectés par le VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6.

Tableau 7 : Études cliniques menées avec Maviret chez des patients infectés par le VHC de génotype 1, 2, 3, 4, 5 ou 6

Génotype (G)	Étude clinique	Résumé du plan de l'étude
Patients NT ou PT sans cirrhose		
G1	ENDURANCE-1*	Maviret pendant 8 semaines (n = 351) ou 12 semaines (n = 352)
	SURVEYOR-1	Maviret pendant 8 semaines (n = 34)
G2	ENDURANCE-2	Maviret (n = 202) ou placebo (n = 100) pendant 12 semaines
	SURVEYOR-2	Maviret pendant 8 semaines (n = 199) ou 12 semaines (n = 25)
G3	ENDURANCE-3	Maviret pendant 8 semaines (n = 157) ou 12 semaines (n = 233) Sofosbuvir + daclatasvir pendant 12 semaines (n = 115)
	SURVEYOR-2	Maviret pendant 8 semaines (NT uniquement, n = 29) ou 12 semaines (n = 76) ou 16 semaines (PT uniquement, n = 22)
G4, 5, 6	ENDURANCE-4	Maviret pendant 12 semaines (n = 121)
	SURVEYOR-1	Maviret pendant 12 semaines (n = 32)
	SURVEYOR-2	Maviret pendant 8 semaines (n = 58)
Patients NT ou PT avec cirrhose		
G1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION-1	Maviret pendant 12 semaines (n = 146)
G3	SURVEYOR-2	Maviret pendant 12 semaines (NT uniquement, n = 64), ou 16 semaines (PT uniquement, n = 51)
Patients atteints de MRC de stade 4 ou 5 avec ou sans cirrhose		
G1-6	EXPEDITION-4	Maviret pendant 12 semaines (n = 104)
Patients PT par inhibiteur de la NS5A et/ou IP avec ou sans cirrhose		
G1, 4	MAGELLAN-1	Maviret pendant 12 semaines (n = 66) ou 16 semaines (n = 47)

NT = naïfs de traitement ; PT = préalablement traités (incluant par peg-IFN (ou IFN) et/ou RBV et/ou sofosbuvir) ; IP = inhibiteur de protéase ; MRC = maladie rénale chronique.

* Inclut 33 patients co-infectés par le VIH-1.

Les taux sériques d'ARN du VHC étaient mesurés au cours des études cliniques par le test Roche COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan (version 2.0) avec une limite inférieure de quantification (LIQ) de 15 UI/ml (sauf pour SURVEYOR-1 et SURVEYOR-2, où le test utilisé était le test Roche COBAS TaqMan d'amplification en chaîne par polymérase en temps réel après transcription inverse (RT-PCR), version 2.0, avec une LIQ de 25 UI/ml). La réponse virologique soutenue (RVS12), définie par un taux d'ARN du VHC inférieur à la LIQ à 12 semaines après la fin du traitement, était le critère principal de jugement dans toutes les études pour déterminer le niveau de guérison de l'infection au VHC.

Études cliniques chez des patients naïfs de traitement ou préalablement traités avec ou sans cirrhose

L'âge médian des 2 256 patients présentant une maladie hépatique compensée (avec ou sans cirrhose) naïfs de traitement ou préalablement traités par des associations de peg-interféron, ribavirine et/ou sofosbuvir était de 54 ans (intervalle : 19-88) ; 72,7 % étaient naïfs de traitement, 27,3 % avaient été préalablement traités par une association de sofosbuvir, ribavirine et/ou peg-interféron ; 38,9 % étaient infectés par le VHC de génotype 1 ; 21,1 % par le VHC de génotype 2 ; 28,5 % par le VHC de génotype 3 ; 7,9 % par le VHC de génotype 4 ; 3,5 % par le VHC de génotype 5 ou 6 ; 13,9 % étaient âgés de ≥ 65 ans ; 54,8 % étaient de sexe masculin ; 5,5 % étaient noirs ; 12,5 % étaient cirrhotiques ; 4,6 % avaient une insuffisance rénale sévère ou une maladie rénale terminale ; 20,3 % avaient un indice de masse corporelle d'au moins 30 kg par m² ; le taux médian d'ARN du VHC à l'inclusion était de 6,2 log₁₀ UI/ml.

Tableau 8 : RVS12 chez les patients infectés par le VHC de génotype 1, 2, 4, 5 ou 6, naïfs de traitement ou préalablement traités¹ par peg-interféron, ribavirine et/ou sofosbuvir ayant reçu le traitement à la durée recommandée (données poolées des études ENDURANCE-1, -2, -4, SURVEYOR-1, -2, et EXPEDITION-1 et -4)

	Génotype 1 ²	Génotype 2	Génotype 4	Génotype 5	Génotype 6
RVS12 chez les patients sans cirrhose					
8 semaines	99,0 % (383/387)	98,0 % (193/197)	93,5 % (43/46)	100 % (2/2)	90,0 % (9/10)
Résultat pour les patients sans RVS12					
EV sous traitement	0,3 % (1/387)	0 % (0/197)	0 % (0/46)	0 % (0/2)	0 % (0/10)
Rechute ³	0 % (0/384)	1,0 % (2/195)	0 % (0/45)	0 % (0/2)	0 % (0/10)
Autre ⁴	0,8 % (3/387)	1,0 % (2/197)	6,5 % (3/46)	0 % (0/2)	10 % (1/10)
RVS12 chez les patients avec cirrhose					
12 semaines	97,0 % (98/101)	100 % (35/35)	100 % (20/20)	100 % (2/2)	100 % (7/7)
Résultat pour les patients sans RVS12					
EV sous traitement	0 % (0/101)	0 % (0/35)	0 % (0/20)	0 % (0/2)	0 % (0/7)
Rechute ³	1,0 % (1/98)	0 % (0/35)	0 % (0/19)	0 % (0/2)	0 % (0/7)
Autre ⁴	2,0 % (2/101)	0 % (0/35)	0 % (0/20)	0 % (0/2)	0 % (0/7)

EV = échec virologique

1. Le pourcentage de patients préalablement traités par PRS est de 35 %, 14 %, 23 %, 0 % et 18 % pour le génotype 1, 2, 4, 5 et 6, respectivement. Aucun des patients infectés par un VHC G5 n'était PT-PRS, et 3 patients infectés par un VHC G6 étaient PT-PRS.

2. Inclut 15 patients co-infectés par le VIH-1 (traités pendant 8 semaines).

3. La rechute est définie comme un taux d'ARN du VHC \geq LIQ après la réponse en fin de traitement parmi les patients ayant terminé le traitement.

4. Inclut les patients ayant arrêté le traitement en raison d'un événement indésirable, perdus de vue ou sortis de l'étude.

Sur l'ensemble des patients infectés par le VHC de génotype 1, 2, 4, 5 ou 6 présentant une maladie rénale terminale recrutés dans l'étude EXPEDITION-4, 97,8 % (91/93) ont obtenu une RVS12 sans échec virologique.

Patients infectés par le VHC de génotype 3

L'efficacité de Maviret chez les patients présentant une hépatite C chronique de génotype 3, naïfs de traitement ou préalablement traités par des associations de peg-interféron, ribavirine et/ou sofosbuvir, a été démontrée dans le cadre des études cliniques ENDURANCE-3 (patients naïfs de traitement sans cirrhose) et SURVEYOR-2 Partie 3 (patients avec ou sans cirrhose et/ou préalablement traités).

L'étude ENDURANCE-3 était une étude ouverte partiellement randomisée, avec contrôle actif portant sur des patients naïfs de traitement. Les patients étaient randomisés (2:1) pour recevoir soit Maviret pendant 12 semaines, soit l'association sofosbuvir et daclatasvir pendant 12 semaines ; l'étude a par la suite inclus un troisième bras (non randomisé) de traitement par Maviret pendant 8 semaines. L'étude SURVEYOR-2 Partie 3 était une étude menée en ouvert chez des patients non cirrhotiques préalablement traités qui étaient randomisés pour recevoir un traitement de 12 ou 16 semaines ; l'étude évaluait en outre l'efficacité de Maviret chez des patients présentant une cirrhose compensée infectés par le VHC de génotype 3 dans deux bras de traitement spécifiques pendant une durée de 12 semaines (patients naïfs de traitement uniquement) ou 16 semaines (patients préalablement traités uniquement). Parmi les patients préalablement traités, 46 % (42/91) étaient en échec thérapeutique après un traitement antérieur à base de sofosbuvir.

Tableau 9 : RVS12 chez les patients infectés par le VHC de génotype 3 naïfs de traitement sans cirrhose (ENDURANCE-3)

RVS	Maviret 8 semaines N = 157	Maviret 12 semaines N = 233	SOF+DCV pendant 12 semaines N = 115
	94,9 % (149/157)	95,3 % (222/233)	96,5 % (111/115)
		Différence entre les traitements -1,2 % Intervalle de confiance à 95 % (-5,6 % à 3,1 %)	
	Différence entre les traitements -0,4% Intervalle de confiance à 97,5% (-5,4% à 4,6%)		
Résultat pour les patients sans RVS12			
EV sous traitement	0,6 % (1/157)	0,4 % (1/233)	0 % (0/115)
Rechute ¹	3,3 % (5/150)	1,4 % (3/222)	0,9 % (1/114)
Autre ²	1,3 % (2/157)	3,0 % (7/233)	2,6 % (3/115)

¹ La rechute est définie comme un taux d'ARN du VHC \geq LIQ après la réponse en fin de traitement parmi les patients ayant terminé le traitement.

² Inclut les patients ayant arrêté le traitement en raison d'un événement indésirable, perdus de vue ou sortis de l'étude.

Dans une étude poolée de patients naïfs de traitement sans cirrhose (incluant des données de phase 2 et 3) ou la RVS12 a été évaluée selon la présence de A30K à l'inclusion, un taux numérique de RVS12 plus bas a été obtenu chez les patients avec A30K traités pendant 8 semaines par rapport à ceux traités pendant 12 semaines [78 % (14/18) vs 93 % (13/14)].

Tableau 10 : RVS12 chez les patients infectés par le VHC de génotype 3 avec ou sans cirrhose ayant reçu le traitement pendant la durée recommandée (SURVEYOR-2 Partie 3)

	Naïfs de traitement avec cirrhose	Préalablement traités avec ou sans cirrhose
	Maviret 12 semaines (N = 40)	Maviret 16 semaines (N = 69)
RVS	97,5 % (39/40)	95,7 % (66/69)
Résultat pour les patients sans RVS12		
EV sous traitement	0 % (0/40)	1,4 % (1/69)
Rechute ¹	0 % (0/39)	2,9 % (2/68)
Autre ²	2,5 % (1/40)	0 % (0/69)
RVS en fonction du statut cirrhotique		
Sans cirrhose	NA	95,5 % (21/22)
Avec cirrhose	97,5 % (39/40)	95,7 % (45/47)

¹ La rechute est définie comme un taux d'ARN du VHC \geq LIQ après la réponse en fin de traitement parmi les patients ayant terminé le traitement.

² Inclut les patients ayant arrêté le traitement en raison d'un événement indésirable, perdus de vue ou sortis de l'étude.

Sur l'ensemble des patients infectés par le VHC de génotype 3 présentant une maladie rénale terminale recrutés dans EXPEDITION-4, 100 % (11/11) ont obtenu une RVS12.

Chez les patients naïfs de traitement ou ceux préalablement traités par des associations de peg-interféron, ribavirine et/ou sofosbuvir ayant reçu le traitement à la durée recommandée, 97,4 % (1102/1131) ont obtenu une RVS12 globale (dont 97,5 % (274/281) de patients avec cirrhose compensée), tandis que 0,3 % (3/1131) ont présenté un échec virologique sous traitement et 1,0 % (11/1111) une rechute après le traitement.

Patients âgés

Les études cliniques sur Maviret ont inclus 328 patients âgés de 65 ans et plus (13,8 % du nombre total de patients). Les taux de réponse observés chez les patients \geq 65 ans sont similaires à ceux des patients < 65 ans, dans tous les groupes de traitement.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec glécaprévir/pibrentasvir dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique de 3 ans à moins de 18 ans dans le traitement de l'hépatite C chronique (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les propriétés pharmacocinétiques des composants de Maviret sont présentées dans le Tableau 11.

Tableau 11 : Propriétés pharmacocinétiques des composants de Maviret chez des sujets sains

	Glécaprévir	Pibrentasvir
Absorption		
T _{max} (h) ^a	5,0	5,0
Effet de l'alimentation (par rapport au jeûne) ^b	↑ 83-163 %	↑ 40-53 %
Distribution		
% de liaison aux protéines plasmatiques humaines	97,5	> 99,9
Rapport sang/plasma	0,57	0,62
Biotransformation		
Métabolisme	secondaire	aucun
Élimination		
Principale voie d'élimination	Excrétion biliaire	Excrétion biliaire
t _{1/2} (h) à l'état d'équilibre	6 - 9	23 - 29
% de la dose excrété dans les urines ^c	0,7	0
% de la dose excrété dans les fèces ^c	92,1 ^d	96,6
Transport		
Substrat de transporteur	P-gp, BCRP et OATP1B1/3	P-gp et BCRP non exclue

a. T_{max} médian suite à l'administration de doses uniques de glécaprévir et de pibrentasvir chez des sujets sains.

b. Exposition systémique moyenne avec des repas à teneur lipidique modérée ou élevée.

c. Administration d'une dose unique de [¹⁴C]glécaprévir ou de [¹⁴C]pibrentasvir dans des études d'équilibre de masse.

d. Les métabolites oxydatifs ou leurs sous-produits représentaient 26 % de la dose radioactive. Aucun métabolite du glécaprévir n'a été observé dans le plasma.

Chez les patients atteints d'hépatite C chronique non cirrhotiques, après 3 jours de traitement en monothérapie soit par le glécaprévir 300 mg par jour (N = 6) soit par le pibrentasvir 120 mg par jour (N = 8) seuls, la moyenne géométrique des valeurs d'ASC₂₄ était de 13 600 ng·h/ml pour le glécaprévir et de 459 ng·h/ml pour le pibrentasvir. L'estimation des paramètres pharmacocinétiques à l'aide de modèles pharmacocinétiques de population présente une incertitude inhérente à la non-linéarité de la dose et à l'interaction croisée entre le glécaprévir et le pibrentasvir. Sur la base de modèles pharmacocinétiques de population pour Maviret chez les patients atteints d'hépatite C chronique, les valeurs d'ASC₂₄ à l'état d'équilibre pour le glécaprévir et le pibrentasvir étaient respectivement de 4 800 ng·h/ml et 1 430 ng·h/ml chez les patients non cirrhotiques (N = 1 804) et respectivement de 10 500 ng·h/ml et 1 530 ng·h/ml chez les patients cirrhotiques (N = 280). Par rapport aux sujets sains (N = 230), les estimations de population des valeurs d'ASC_{24,Eq} étaient similaires (différence de 10 %) pour le glécaprévir et plus basses de 34 % pour le pibrentasvir chez les patients infectés par le VHC non cirrhotiques.

Linéarité/non-linéarité

L'ASC du glécaprévir a augmenté de façon plus importante que proportionnellement à la dose (une dose de 1 200 mg une fois par jour a entraîné une exposition 60 fois supérieure à celle obtenue avec la

dose de 200 mg une fois par jour), ce qui pourrait être lié à la saturation des transporteurs d'influx et d'efflux.

L'ASC du pibrentasvir a augmenté de façon plus importante que proportionnellement à la dose jusqu'à 120 mg (augmentation de l'exposition de plus de 10 fois à 120 mg une fois par jour par rapport à 30 mg une fois par jour), mais présentait une pharmacocinétique linéaire aux doses ≥ 120 mg. L'augmentation non linéaire de l'exposition à une dose < 120 mg pourrait être liée à la saturation des transporteurs d'efflux.

La biodisponibilité du pibrentasvir lorsqu'il était administré concomitamment au glécaprévir est 3 fois supérieure à celle du pibrentasvir seul. Le glécaprévir est affecté à moindre mesure par l'administration concomitante de pibrentasvir.

Pharmacocinétique dans les populations particulières

Race/origine ethnique

Aucune adaptation posologique de Maviret n'est requise en fonction de la race ou de l'origine ethnique du patient.

Sexe/poids

Aucune adaptation posologique de Maviret n'est requise en fonction du sexe ou du poids corporel.

Patients âgés

Aucune adaptation posologique de Maviret n'est requise chez les patients âgés. L'analyse pharmacocinétique de population effectuée chez les patients infectés par le VHC a montré que dans la tranche d'âge analysée (18 à 88 ans), l'âge n'avait pas d'effet cliniquement significatif sur l'exposition au glécaprévir ou au pibrentasvir.

Insuffisance rénale

L'ASC du glécaprévir et du pibrentasvir était augmentée de ≤ 56 % chez les patients non infectés par le VHC présentant une insuffisance rénale légère, modérée, sévère ou terminale non dialysés par rapport aux sujets sains présentant une fonction rénale normale. L'ASC du glécaprévir et du pibrentasvir était similaire avec et sans dialyse (≤ 18 % de différence) chez les patients non infectés par le VHC dépendants de la dialyse. Dans l'analyse pharmacocinétique de population regroupant des patients infectés par le VHC, une augmentation de 86 % de l'ASC pour le glécaprévir et de 54 % pour le pibrentasvir a été observée chez les patients ayant une maladie rénale terminale, dialysés ou non, comparativement aux patients ayant une fonction rénale normale. Des augmentations plus importantes peuvent être attendues si l'on prend en compte la concentration de produit non lié.

Dans l'ensemble, les variations de l'exposition de Maviret chez les patients infectés par le VHC présentant une insuffisance rénale qu'ils soient dialysés ou non n'étaient pas cliniquement significatives.

Insuffisance hépatique

À la dose clinique, par rapport aux patients non infectés par le VHC présentant une fonction hépatique normale, l'ASC du glécaprévir était augmentée de 33 % chez les patients Child-Pugh A, augmentée de 100 % chez les patients Child-Pugh B, et multipliée par 11 chez les patients Child-Pugh C. L'ASC du pibrentasvir était similaire chez les patients Child-Pugh A, augmentée de 26 % chez les patients Child-Pugh B, et augmentée de 114 % chez les patients Child-Pugh C. Des augmentations plus importantes peuvent être attendues si l'on prend en compte la concentration de produit non lié.

L'analyse pharmacocinétique de population a démontré que, suite à l'administration de Maviret chez des patients infectés par le VHC présentant une cirrhose compensée, l'exposition du glécaprévir était multipliée par 2 environ alors que l'exposition au pibrentasvir était similaire à celle observée chez les patients infectés par le VHC non cirrhotiques. Le mécanisme des différences d'exposition au glécaprévir chez les patients atteints d'hépatite C chronique entre les patients cirrhotiques et les patients non cirrhotiques n'est pas connu.

5.3 Données de sécurité préclinique

Le glécaprévir et le pibrentasvir n'ont pas eu d'effet génotoxique lors d'une série de tests réalisés *in vitro* ou *in vivo*, comprenant des tests de mutation génique sur bactéries, d'aberration chromosomique sur lymphocytes humains du sang périphérique et des tests *in vivo* du micronoyau chez le rongeur. Aucune étude de carcinogénicité n'a été menée avec le glécaprévir et le pibrentasvir.

Aucun effet sur l'accouplement, la fertilité féminine ou masculine, ou le développement embryonnaire précoce n'a été observé chez les rongeurs jusqu'à la dose maximale testée. Les expositions systémiques (ASC) au glécaprévir et au pibrentasvir étaient environ 63 et 102 fois supérieures, respectivement, par rapport à l'exposition chez l'homme à la dose recommandée.

Lors des études de reproduction chez l'animal, aucun effet délétère sur le développement n'a été observé lorsque les composants de Maviret étaient administrés séparément au cours de l'organogénèse à des niveaux d'exposition jusqu'à 53 fois supérieurs (rats ; glécaprévir) ou 51 et 1,5 fois supérieurs (souris et lapins, respectivement ; pibrentasvir) aux niveaux d'exposition observés chez l'homme avec la dose de Maviret recommandée. L'apparition d'une toxicité maternelle (anorexie, poids plus faible et gain de poids corporel plus faible) avec une toxicité embryofœtale (augmentation des pertes post-implantation et du nombre de résorptions et diminution du poids foetal moyen), a empêché l'évaluation du glécaprévir chez le lapin aux niveaux d'exposition clinique. Aucun des deux composants n'a eu d'effet sur le développement péri-/post-natal des rongeurs dans des études au cours desquelles les niveaux d'exposition systémique (ASC) maternelle au glécaprévir et au pibrentasvir étaient respectivement environ 47 fois et 74 fois plus élevés que ceux observés chez l'homme à la dose recommandée. Le glécaprévir inchangé était le principal composant observé dans le lait de rates, sans effet sur la progéniture qu'elles allaitaient. Le pibrentasvir était le seul composant observé dans le lait de rates sans effet sur la progéniture qu'elles allaitaient.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Comprimé nu

Copovidone (Type K 28)
Vitamine E (tocophérol) succinate de polyéthylèneglycol
Silice colloïdale anhydre
Monocaprylate de propylèneglycol (Type II)
Croscarmellose sodique
Fumarate de stéaryle sodique

Pelliculage

Hypromellose 2910 (E464)
Lactose monohydraté
Dioxyde de titane
Macrogol 3350
Oxyde de fer rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

30 mois.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes PVC/PE/PCTFE fermées par un film aluminium.
Boîte contenant 84 (4 x 21) comprimés pelliculés.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Royaume-Uni

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1213/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
ALLEMAGNE

AbbVie Logistics B.V
Zuiderzeelaan 53
8017 JV Zwolle
PAYS-BAS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en œuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après:

Description	Date
<u>Étude de sécurité post-autorisation non interventionnelle (PASS):</u> Afin d'évaluer le risque de récurrence du carcinome hépatocellulaire associé à Maviret, le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché doit conduire, sur la base d'un protocole déterminé, une étude prospective de sécurité utilisant les données issues d'une cohorte d'un groupe bien défini de patients, et en soumettre les résultats. Le rapport final de l'étude doit être soumis :	Q2 2021

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Maviret 100 mg/40 mg comprimés pelliculés
glécaprévir/pibrentasvir

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de glécaprévir et 40 mg de pibrentasvir.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose monohydraté. Consulter la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

comprimés pelliculés

84 (4 x 21) comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1213/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

maviret

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE INTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Maviret 100 mg/40 mg comprimés pelliculés
glécaprévir/pibrentasvir

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de glécaprévir et 40 mg de pibrentasvir.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du lactose monohydraté. Consulter la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

comprimés pelliculés

21 comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale

Prendre les 3 comprimés contenus dans 1 plaquette en une prise par jour avec de la nourriture

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1213/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

maviret

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES OU LES FILMS
THERMOSOUDES**

PLAQUETTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Maviret 100 mg/40 mg comprimés
glécaprévir/pibrentasvir

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

AbbVie Ltd

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Maviret 100 mg/40 mg, comprimés pelliculés glécaprèvir/pibrentasvir

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Maviret et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Maviret
3. Comment prendre Maviret
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Maviret
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Maviret et dans quel cas est-il utilisé

Maviret est un médicament antiviral utilisé pour traiter les adultes atteints d'hépatite C chronique (à long terme) (une maladie infectieuse qui endommage le foie, causée par le virus de l'hépatite C). Il contient les substances actives glécaprèvir et pibrentasvir.

Maviret empêche le virus de l'hépatite C de se multiplier et d'infecter de nouvelles cellules. Ceci permet à l'infection d'être éliminée de l'organisme.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Maviret

Ne prenez jamais Maviret :

- si vous êtes allergique au glécaprèvir, au pibrentasvir ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous avez des problèmes de foie sévères autres que l'hépatite C.
- si vous prenez l'un des médicaments suivants :
 - atazanavir (pour une infection par le VIH)
 - atorvastatine ou simvastatine (pour réduire le taux de cholestérol sanguin)
 - carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone (traitements habituellement utilisés pour l'épilepsie)
 - dabigatran éxexilate (pour prévenir les caillots de sang)
 - des médicaments contenant de l'éthinylestradiol (tels que les contraceptifs, y compris les anneaux vaginaux et les comprimés)
 - rifampicine (pour traiter des infections)
 - millepertuis (*Hypericum perforatum*), (remède à base de plantes utilisé pour traiter la dépression légère).

Ne prenez jamais Maviret si l'une des mentions ci-dessus vous concerne. En cas de doute, adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre Maviret.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin si l'une des situations suivantes vous concerne car votre médecin voudra peut-être vous surveiller plus étroitement :

- si vous avez des problèmes de foie autres que l'hépatite C ;
- si vous êtes infecté ou avez été infecté par le virus de l'hépatite B
- si vous avez reçu une transplantation hépatique.

Analyses de sang

Votre médecin demandera des analyses de sang avant, pendant et après votre traitement par Maviret. Votre médecin pourra ainsi :

- décider si vous pouvez prendre Maviret et pendant combien de temps
- confirmer que votre traitement a été efficace et vérifier l'absence du virus de l'hépatite C dans votre organisme.

Enfants et adolescents

Ne donnez jamais ce médicament à des enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans. L'utilisation de Maviret chez les enfants et adolescents n'a pas encore été étudiée.

Autres médicaments et Maviret

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Informez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Maviret si vous prenez l'un des médicaments mentionnés dans le tableau ci-dessous. Votre médecin pourrait avoir besoin de modifier la dose de ces médicaments.

Informez votre médecin de la prise des médicaments suivants avant de prendre Maviret	
Médicament	Utilisation du médicament
ciclosporine, tacrolimus	immunosuppression (blocage de l'activité du système immunitaire)
darunavir, éfavirenz, lopinavir, ritonavir	traitement de l'infection par le VIH
digoxine	traitement de problèmes cardiaques
fluvastatine, lovastatine, pitavastatine, pravastatine, rosuvastatine	traitement visant à réduire le taux de cholestérol sanguin
oméprazole	traitement des ulcères de l'estomac et d'autres problèmes de l'estomac
warfarine et autres médicaments similaires*	traitement pour prévenir les caillots de sang

*Votre médecin pourrait augmenter la fréquence de vos analyses sanguines pour vérifier si le mécanisme de coagulation de votre sang est correct.

Si vous êtes concerné(e) par l'une des mentions ci-dessus (ou si vous avez un doute), parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre Maviret.

Grossesse et contraception

Les effets de Maviret pendant la grossesse ne sont pas connus. Si vous êtes enceinte, pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament car l'utilisation de Maviret au cours de la grossesse n'est pas recommandée. Les contraceptifs contenant de l'éthinylestradiol ne doivent pas être utilisés en association avec Maviret.

Allaitement

Si vous allaitez, parlez-en à votre médecin avant de prendre Maviret. On ne sait pas si les deux médicaments contenus dans Maviret passent dans le lait maternel.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Maviret ne devrait pas affecter votre capacité à conduire ou utiliser des outils ou machines.

Maviret contient du lactose

Si votre médecin vous a informé(e) d'une intolérance à certains sucres, contactez-le avant de prendre ce médicament.

3. Comment prendre Maviret

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien en cas de doute. Votre médecin vous dira combien de temps vous devez prendre Maviret.

Quelle quantité prendre

La dose recommandée est de 3 comprimés de Maviret 100 mg/40 mg en une prise, une fois par jour. Les 3 comprimés contenus dans une plaquette correspondent à la dose quotidienne.

Comment prendre Maviret

- Prenez les comprimés avec de la nourriture.
- Avalez les comprimés entiers.
- Ne pas mâcher, écraser ou casser les comprimés car cela pourrait modifier la quantité de Maviret dans votre sang.

Si vous êtes malade (vomissements) après la prise de Maviret cela peut avoir une incidence sur la quantité de Maviret dans votre sang. Ceci pourrait limiter l'action de Maviret.

- Si vous vomissez **moins de 3 heures** après la prise de Maviret, prenez une autre dose.
- Si vous vomissez **plus de 3 heures** après la prise de Maviret, ne prenez pas d'autres doses jusqu'à la prochaine dose prévue.

Si vous avez pris plus de Maviret que vous n'auriez dû

Si vous dépassez accidentellement la dose recommandée, vous devez immédiatement contacter votre médecin ou vous rendre à l'hôpital le plus proche. Prenez la boîte du médicament avec vous afin de pouvoir montrer au médecin ce que vous avez pris.

Si vous oubliez de prendre Maviret

Il est important de n'oublier aucune dose de ce médicament.

Si vous oubliez une dose, essayez de déterminer combien de temps s'est écoulé depuis l'heure où vous auriez dû prendre Maviret :

- Si vous vous apercevez de votre oubli **dans les 18 heures** suivant le moment où vous prenez habituellement Maviret, prenez la dose dès que possible. Prenez ensuite la dose suivante au moment prévu.
- Si vous vous apercevez de votre oubli **plus de 18 heures** après le moment où vous prenez habituellement Maviret, attendez et prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas de dose double (deux doses prises l'une très peu de temps après l'autre).

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien :

Très fréquent : pouvant affecter plus de 1 patient sur 10

- sensation de grande fatigue
- maux de tête

Fréquent : pouvant affecter jusqu'à 1 patient sur 10

- sensation de mal au cœur (nausées)
- diarrhées
- sensation de faiblesse ou de manque d'énergie (asthénie)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Maviret

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la plaquette après EXP.

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Maviret

- Les substances actives sont le glécaprévir et le pibrentasvir. Chaque comprimé contient 100 mg de glécaprévir et 40 mg de pibrentasvir.
- Les autres composants sont :
 - Comprimé nu : copovidone (Type K 28), vitamine E succinate de polyéthylèneglycol, silice colloïdale anhydre, monocaprylate de propylèneglycol (type II), croscarmellose sodique, fumarate de stéaryle sodique.
 - Pelliculage : hypromellose (E464), lactose monohydraté, dioxyde de titane, macrogol 3350, oxyde de fer rouge (E172).

Comment se présente Maviret et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés de Maviret sont de couleur rose, de forme oblongue, avec des faces bombées (biconvexes), de 18,8 mm x 10,0 mm de dimensions et portent la mention « NXT » gravée sur une face.

Les comprimés de Maviret sont emballés dans des plaquettes fermées par un film en aluminium, contenant chacune 3 comprimés. Maviret est disponible en boîte de 84 comprimés en 4 boîtes de 21 comprimés pelliculés chacune.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Royaume-Uni

Fabricant

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

България

АБВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 623 1011

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Ελλάδα

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

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

España

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

Polska

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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

AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'information

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>.

Pour écouter ou pour demander une copie cette notice en <Braille>, <gros caractères> ou <audio>, veuillez contacter le représentant local du titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché.