

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Maviret 100 mg / 40 mg filmomhulde tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg glecaprevir en 40 mg pibrentasvir.

### Hulpstof met bekend effect

Elke filmomhulde tablet bevat 7,48 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet (tablet).

Roze, langwerpige, biconvexe filmomhulde tablet met een afmeting van 18,8 mm x 10,0 mm, aan de ene zijde gemarkeerd met "NXT".

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Maviret is geïndiceerd voor de behandeling van chronische infectie met het hepatitis C-virus (HCV) bij volwassenen en kinderen vanaf 3 jaar (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.1).

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Maviret moet worden gestart en gecontroleerd door een arts die ervaren is in de behandeling van patiënten met HCV-infectie.

#### Dosering

*Volwassenen en adolescenten vanaf 12 jaar of kinderen met een gewicht van minstens 45 kg*

De aanbevolen dosering Maviret is 300 mg/120 mg (drie 100 mg/40 mg tabletten), oraal ingenomen, tegelijk, eenmaal daags met voedsel (zie rubriek 5.2).

De aanbevolen behandelduur met Maviret voor met HCV-genotype 1, 2, 3, 4, 5 of 6 geïnfekteerde patiënten met gecompenseerde leverziekte (met of zonder cirrose) staat in tabel 1 en tabel 2.

**Tabel 1: Aanbevolen behandelduur met Maviret voor patiënten zonder voorafgaande HCV-behandeling**

Genotype	Aanbevolen behandelduur	
	Geen cirrose	Cirrose
GT 1, 2, 3, 4, 5, 6	8 weken	8 weken

**Tabel 2: Aanbevolen behandelduur met Maviret voor patiënten waarbij eerdere behandeling met pegIFN + ribavirine +/- sofosbuvir, of sofosbuvir + ribavirine heeft gefaald**

Genotype	Aanbevolen behandelduur	
	Geen cirrose	Cirrose
GT 1, 2, 4-6	8 weken	12 weken
GT 3	16 weken	16 weken

Bij patiënten bij wie eerdere behandeling met een NS3/4A- en/of een NS5A-remmer heeft gefaald, zie rubriek 4.4.

#### *Gemiste dosis*

Als er een dosis Maviret is overgeslagen, kan de voorgeschreven dosis binnen 18 uur na het gebruikelijke tijdstip alsnog worden ingenomen. Als er meer dan 18 uur zijn verstreken sinds het gebruikelijke tijdstip waarop Maviret wordt ingenomen, mag de overgeslagen dosis **niet** meer worden ingenomen en moet de patiënt de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip innemen. Patiënten moeten de instructie krijgen geen dubbele dosis in te nemen.

Als de patiënt binnen 3 uur na inname braakt, moet nog een dosis Maviret worden ingenomen. Als de patiënt meer dan 3 uur na inname braakt, is een extra dosis Maviret niet nodig.

#### *Ouderen*

Bij oudere patiënten is dosisaanpassing van Maviret niet noodzakelijk (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

#### *Nierfunctiestoornis*

Er is geen dosisaanpassing van Maviret nodig voor patiënten met een nierfunctiestoornis, ongeacht de mate daarvan, inclusief patiënten die dialyse krijgen (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

#### *Lever functiestoornis*

Er is geen dosisaanpassing van Maviret nodig voor patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh A). Maviret wordt niet aanbevolen bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B) en is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C) (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

#### *Patiënten die een lever- of niertransplantatie hebben ondergaan*

Een behandelduur van 12 weken werd beoordeeld en is aanbevolen bij patiënten die een lever- of niertransplantatie hebben ondergaan met of zonder cirrose (zie rubriek 5.1). Een behandelduur van 16 weken moet worden overwogen bij met genotype 3 geïnficeerde patiënten die reeds eerder zijn behandeld met pegIFN + ribavirine +/- sofosbuvir, of sofosbuvir + ribavirine.

#### *Patiënten met een gelijktijdige infectie met hiv-1*

Volg de doseringsaanbevelingen in tabel 1 en 2. Voor doseringsaanbevelingen met middelen tegen het hiv virus, zie rubriek 4.5.

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Maviret bij kinderen jonger dan 3 jaar of met een gewicht minder dan 12 kg zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Maviret omhuld granulaat is bedoeld voor kinderen van 3 tot 12 jaar met een gewicht van 12 tot 45 kg. Raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van Maviret omhuld granulaat in sachets voor dosering op basis van lichaamsgewicht. Omdat de preparaten verschillende farmacokinetische profielen hebben, zijn de tabletten en het omhuld granulaat niet onderling uitwisselbaar. Daarom is een volledige behandeling met hetzelfde preparaat vereist (zie rubriek 5.2).

#### Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

Patiënten moeten de instructie krijgen om tabletten in hun geheel door te slikken met voedsel en de tabletten niet te kauwen, fijn te maken of te breken, omdat het de biologische beschikbaarheid van de middelen kan veranderen (zie rubriek 5.2).

#### 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C) (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.2).

Gelijktijdig gebruik met atazanavir bevattende middelen, atorvastatine, simvastatine, dabigatranetexilaat, producten die ethinylestradiol bevatten, sterke P-gp- en CYP3A-inductoren (bijv. rifampicine, carbamazepine, sint-janskruid (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, fenytoïne en primidon) (zie rubriek 4.5).

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

##### Hepatitis B-virusreactivatie

Gevalen van reactivatie van het hepatitis B-virus (HBV), waarvan enkele fataal, zijn gemeld gedurende of na behandeling met direct werkende antivirale middelen. Voorafgaand aan de behandeling dienen alle patiënten op HBV gescreend te worden. Patiënten met een HBV-HCV-co-infectie lopen risico op HBV-activatie en dienen daarom gecontroleerd en behandeld te worden volgens de huidige klinische richtlijnen.

##### Leverfunctiestoornis

Maviret wordt niet aanbevolen bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B) en is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C) (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2).

##### Patiënten bij wie eerdere behandeling met een NS3/4A- en/of een NS5A-remmer heeft gefaald.

In de studies MAGELLAN-1 en B16-439 werden met genotype 1 geïnfecteerde patiënten (en een zeer beperkt aantal patiënten met genotype 4-infectie) bestudeerd bij wie eerdere behandeling heeft gefaald op regimes die resistentie kunnen veroorzaken tegen glecaprevir/pibrentasvir (rubriek 5.1). Het risico op falen was, zoals verwacht, het hoogst bij degenen die aan beide klassen waren blootgesteld. Een resistentiealgoritme dat het risico op falen op grond van resistentie bij aanvang van de behandeling kan voorspellen, is nog niet vastgesteld. Een accumulatie van resistentie tegen twee klassen was een algemene bevinding bij patiënten bij wie herbehandeling met glecaprevir/pibrentasvir in MAGELLAN-1 heeft gefaald. Er zijn geen herbehandelingsdata beschikbaar voor patiënten met genotype 2-, 3-, 5- of 6-infectie. Maviret wordt niet aanbevolen voor de herbehandeling van patiënten die eerder zijn blootgesteld aan NS3/4A- en/of NS5A-remmers.

##### Geneesmiddeleninteracties

Gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen met sommige geneesmiddelen, zoals weergegeven in rubriek 4.5.

##### Gebruik bij diabetespatiënten

Na start van een HCV-behandeling met direct werkende antivirale middelen kan bij diabetici een verbetering van de bloedsuikerregulatie optreden, wat mogelijk leidt tot symptomatische hypoglykemie. De bloedsuikerspiegels van diabetespatiënten die beginnen met een behandeling met

direct werkende antivirale middelen moeten nauwlettend in de gaten worden gehouden, vooral tijdens de eerste drie maanden, en indien nodig moet de diabetesmedicatie worden aangepast. Wanneer een behandeling met direct werkende antivirale middelen wordt gestart, moet de arts die verantwoordelijk is voor de diabeteszorg van de patiënt, worden geïnformeerd.

### Lactose

Maviret bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

### Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen "natriumvrij" is.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### Mogelijke effecten van Maviret op andere geneesmiddelen

Glecaprevir en pibrentasvir zijn remmers van P-glycoproteïne (P-gp), borstkankerresistentie-eiwit (*breast cancer resistance protein*; BCRP) en organisch aniontransporterend polypeptide (OATP) 1B1/3. Gelijktijdige toediening met Maviret kan de plasmaconcentraties verhogen van geneesmiddelen die substraten zijn van P-gp (bijvoorbeeld dabigatranetexilaat, digoxine), BCRP (bijvoorbeeld rosuvastatine), of OATP1B1/3 (bijvoorbeeld atorvastatine, lovastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine). Zie tabel 3 voor specifieke aanbevelingen over interacties met gevoelige substraten van P-gp, BCRP en OATP1B1/3. Voor andere P-gp-, BCRP-, of OATP1B1/3-substraten kan dosisaanpassing nodig zijn.

Glecaprevir en pibrentasvir zijn zwakke remmers van cytochroom-P450 (CYP) 3A en uridineglucuronosyltransferase (UGT) 1A1 *in vivo*. Klinisch significante toenames in blootstelling zijn niet waargenomen voor gevoelige substraten van CYP3A (midazolam, felodipine) of UGT1A1 (raltegravir) wanneer deze met Maviret worden toegediend.

Zowel glecaprevir als pibrentasvir remt de galzoutexportpomp (BSEP) *in vitro*.

Significante remming van CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A6, UGT1A9, UGT1A4, UGT2B7, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 of MATE2K wordt niet verwacht.

### Patiënten behandeld met vitamine K-antagonisten

Het nauwgezet controleren van de International Normalised Ratio (INR)-waarden wordt aanbevolen, omdat de leverfunctie kan veranderen tijdens de behandeling met Maviret.

### Mogelijke effecten van andere geneesmiddelen op Maviret

#### *Gebruik met sterke P-gp-/CYP3A-inductoren*

Geneesmiddelen die sterke P-gp-/CYP3A-inductoren zijn (bijv. rifampicine, carbamazepine, sint-janskruid (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, fenytoïne en primidon), kunnen de plasmaconcentraties van glecaprevir of pibrentasvir significant verlagen en kunnen leiden tot een verminderd therapeutisch effect van Maviret of verlies van virologische respons. Gelijktijdige toediening van dit type geneesmiddelen met Maviret is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die matige P-gp-/CYP3A-inductoren zijn, kan de plasmaconcentraties van glecaprevir en pibrentasvir verlagen (bijv. oxcarbazepine, eslicarbazepine, lumacaftor, crizotinib). Gelijktijdige toediening van matige inductoren wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Glecaprevir en pibrentasvir zijn substraten van de effluxtransporters P-gp- en/of BCRP. Glecaprevir is ook een substraat van de hepatische opnametransporter OATP1B1/3. Gelijktijdige toediening van Maviret met geneesmiddelen die P-gp en BCRP remmen (bijv. ciclosporine, cobicistat, dronedaron, itraconazol, ketoconazol, ritonavir) kan de eliminatie van glecaprevir of pibrentasvir vertragen en daardoor de plasmablootstelling van de antivirale middelen verhogen. Geneesmiddelen die OATP1B1/3 remmen (bijv. elvitegravir, ciclosporine, darunavir, lopinavir), verhogen de systemische concentraties van glecaprevir.

#### Vastgestelde en andere mogelijke geneesmiddeleninteracties

In tabel 3 staat het least squares mean ratio-effect (90%-betrouwbaarheidsinterval) op de concentratie van Maviret en enkele veelvoorkomende gelijktijdig toegediende geneesmiddelen. De richting van de pijl geeft de richting aan van de verandering in blootstelling ( $C_{max}$ , AUC en  $C_{min}$ ) aan glecaprevir, pibrentasvir en het gelijktijdig toegediende geneesmiddel ( $\uparrow$  = toename (meer dan 25%),  $\downarrow$  = afname (meer dan 20%),  $\leftrightarrow$  = geen verandering (gelijk aan of minder dan 20% afname of 25% toename)). Dit is geen volledige lijst. Alle interactiestudies werden uitgevoerd bij volwassenen.

**Tabel 3: Interacties tussen Maviret en andere geneesmiddelen**

Geneesmiddel per therapeutisch gebied/mogelijk interactiemechanisme	Effect op concentraties geneesmiddel	$C_{max}$	AUC	$C_{min}$	Klinische opmerkingen
<b>ANGIOTENSINE-II-RECEPTORBLOKKERS</b>					
Losartan 50 mg enkelvoudige dosis	$\uparrow$ losartan	2,51 (2,00-3,15)	1,56 (1,28-1,89)	--	Geen dosisaanpassing nodig.
	$\uparrow$ losartan-carboxylzuur	2,18 (1,88-2,53)	$\leftrightarrow$	--	
Valsartan 80 mg enkelvoudige dosis  (Remming van OATP1B1/3)	$\uparrow$ valsartan	1,36 (1,17-1,58)	1,31 (1,16-1,49)	--	Geen dosisaanpassing nodig.
<b>ANTIARITMICA</b>					
Digoxine 0,5 mg enkelvoudige dosis  (Remming van P-gp)	$\uparrow$ digoxine	1,72 (1,45-2,04)	1,48 (1,40-1,57)	--	Voorzichtigheid en monitoring van de therapeutische concentratie van digoxine worden aanbevolen.
<b>ANTICOAGULANTIA</b>					
Dabigatranetexilaa t 150 mg enkelvoudige dosis  (Remming van P-gp)	$\uparrow$ dabigatran	2,05 (1,72-2,44)	2,38 (2,11-2,70)	--	Gelijktijdig gebruik is gecontra- indiceerd (zie rubriek 4.3).
<b>ANTICONVULSIVA</b>					
Carbamazepine	$\downarrow$ glecaprevir	0,33	0,34	--	

200 mg tweemaal daags  (Inductie van P-gp/CYP3A)		(0,27-0,41)	(0,28-0,40)		Gelijktijdige toediening kan leiden tot verminderd therapeutisch effect van Maviret en is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
	↓ pibrentasvir	0,50 (0,42-0,59)	0,49 (0,43-0,55)	--	
Fenytoïne, fenobarbital, primidon	Niet onderzocht. Verwachting: ↓ glecaprevir en ↓ pibrentasvir				
<b>ANTIMYCOBACTERIËLE MIDDELEN</b>					
Rifampicine 600 mg enkelvoudige dosis  (Remming van OATP1B1/3)	↑ glecaprevir	6,52 (5,06-8,41)	8,55 (7,01-10,4)	--	Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Rifampicine 600 mg eenmaal daags <sup>a</sup>  (Inductie van P-gp/BCRP/CYP3A)	↓ glecaprevir	0,14 (0,11-0,19)	0,12 (0,09-0,15)	--	
	↓ pibrentasvir	0,17 (0,14-0,20)	0,13 (0,11-0,15)	--	
<b>PRODUCTEN MET ETHINYLESTRADIOL</b>					
Ethinylestradiol (EE)/norgestimaat 35 µg/250 µg eenmaal daags	↑ EE	1,31 (1,24-1,38)	1,28 (1,23-1,32)	1,38 (1,25-1,52)	Gelijktijdige toediening van Maviret met producten met ethinylestradiol is gecontra-indiceerd vanwege het risico op ALAT-verhogingen (zie rubriek 4.3). Geen dosisaanpassing nodig bij levonorgestrel, norethindron of norgestimaat als anticonceptief progestageen.
	↑ 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 eenmaal daags	↑ 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>KRUIDENGENEESMIDDELEN</b>					
Sint-janskruid ( <i>Hypericum perforatum</i> )  (Inductie van P-gp/CYP3A)	Niet onderzocht. Verwachting: ↓ glecaprevir en ↓ pibrentasvir				Gelijktijdige toediening kan leiden tot verminderd therapeutisch effect van Maviret en is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

<b>HIV-ANTIVIRALE MIDDELEN</b>					
Atazanavir + ritonavir 300/100 mg eenmaal daags <sup>b</sup>	↑ glecaprevir	≥4,06 (3,15-5,23)	≥6,53 (5,24-8,14)	≥14,3 (9,85-20,7)	Gelijktijdige toediening met atazanavir is gecontra-indiceerd vanwege het risico op ALAT-verhogingen (zie rubriek 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 eenmaal daags	↑ glecaprevir	3,09 (2,26-4,20)	4,97 (3,62-6,84)	8,24 (4,40-15,4)	Gelijktijdige toediening met darunavir wordt niet aanbevolen.
	↔ pibrentasvir	↔	↔	1,66 (1,25, 2,21)	
Efavirenz/ emtricitabine/ tenofovir- disoproxilfumaraat 600/200/300 mg eenmaal daags	↑ tenofovir	↔	1,29 (1,23-1,35)	1,38 (1,31-1,46)	Gelijktijdige toediening met efavirenz kan leiden tot een verminderd therapeutisch effect van Maviret en wordt niet aanbevolen. Er worden geen klinisch significante interacties met tenofovir-disoproxilfumaraat verwacht.
	Het effect van efavirenz/emtricitabine/tenofovir-disoproxilfumaraat op glecaprevir en pibrentasvir is niet direct in deze studie gekwantificeerd, maar de blootstelling aan glecaprevir en pibrentasvir was aanzienlijk lager dan in historische controles.				
Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabine/ tenofovir- alafenamide  (P-gp-, BCRP- en OATP-remming door cobicistat, OATP-remming door elvitegravir)	↔ tenofovir	↔	↔	↔	Geen dosisaanpassing nodig.
	↑ 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 tweemaal daags	↑ glecaprevir	2,55 (1,84-3,52)	4,38 (3,02-6,36)	18,6 (10,4-33,5)	Gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen.
	↑ pibrentasvir	1,40 (1,17-1,67)	2,46 (2,07-2,92)	5,24 (4,18-6,58)	
Raltegravir 400 mg tweemaal daags	↑ raltegravir	1,34 (0,89-1,98)	1,47 (1,15-1,87)	2,64 (1,42-4,91)	Geen dosisaanpassing nodig.



(Remming van UGT1A1)					
<b>HCV-ANTIVIRALE MIDDELEN</b>					
Sofosbuvir 400 mg enkelvoudige dosis  (P-gp-/BCRP-remming)	↑ sofosbuvir	1,66 (1,23-2,22)	2,25 (1,86-2,72)	--	Geen dosisaanpassing nodig.
	↑ GS-331007	↔	↔	1,85 (1,67-2,04)	
	↔ glecaprevir	↔	↔	↔	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	↔	
<b>HMG-CoA-REDUCTASEREMMERS</b>					
Atorvastatine 10 mg eenmaal daags  (Remming van OATP1B1/3, P-gp, BCRP, CYP3A)	↑ atorvastatine	22,0 (16,4-29,5)	8,28 (6,06-11,3)	--	Gelijktijdige toediening met atorvastatine en simvastatine is gecontra- indicéerd (zie rubriek 4.3).
	Simvastatine 5 mg eenmaal daags  (Remming van OATP1B1/3, P-gp, BCRP)	↑ simvastatine	1,99 (1,60-2,48)	2,32 (1,93-2,79)	
	↑ simvastatine- zuur	10,7 (7,88-14,6)	4,48 (3,11-6,46)	--	
Lovastatine 10 mg eenmaal daags  (Remming van OATP1B1/3, P-gp, BCRP)	↑ lovastatine	↔	1,70 (1,40-2,06)	--	Gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen. Bij gebruik mag de dosis lovastatine niet hoger zijn dan 20 mg/dag en moeten patiënten worden gecontroleerd.
	↑ lovastatinezuur	5,73 (4,65-7,07)	4,10 (3,45-4,87)	--	
Pravastatine 10 mg eenmaal daags  (Remming van OATP1B1/3)	↑ pravastatine	2,23 (1,87-2,65)	2,30 (1,91-2,76)	--	Voorzichtigheid wordt aanbevolen. De dosis pravastatine mag niet hoger zijn dan 20 mg per dag en de dosis rosuvastatine mag niet hoger zijn dan 5 mg per dag.
Rosuvastatine 5 mg eenmaal daags  (Remming van OATP1B1/3, BCRP)	↑ rosuvastatine	5,62 (4,80-6,59)	2,15 (1,88-2,46)	--	
Fluvastatine, pitavastatine	Niet onderzocht. Verwachting: ↑ fluvastatine en ↑ pitavastatine				Interacties met fluvastatine en pitavastatine zijn waarschijnlijk en bij de combinatie

					is voorzichtigheid geboden. Een lage dosis van de statine wordt aanbevolen bij de start van de DAA-behandeling.
<b>IMMUNOSUPPRESSIVA</b>					
Ciclosporine 100 mg enkelvoudige dosis	↑ glecaprevir <sup>c</sup>	1,30 (0,95-1,78)	1,37 (1,13-1,66)	1,34 (1,12-1,60)	Maviret wordt niet aanbevolen voor toepassing bij patiënten die stabiele doses ciclosporine > 100 mg per dag nodig hebben. Indien de combinatie onvermijdbaar is, kan het gebruik met nauwlettende klinische monitoring worden overwogen als het voordeel opweegt tegen het risico.
	↑ pibrentasvir	↔	↔	1,26 (1,15-1,37)	
Ciclosporine 400 mg enkelvoudige dosis	↑ glecaprevir	4,51 (3,63-6,05)	5,08 (4,11-6,29)	--	Indien de combinatie onvermijdbaar is, kan het gebruik met nauwlettende klinische monitoring worden overwogen als het voordeel opweegt tegen het risico.
	↑ pibrentasvir	↔	1,93 (1,78-2,09)	--	
Tacrolimus 1 mg enkelvoudige dosis  (CYP3A4- en P-gp-remming)	↑ tacrolimus	1,50 (1,24-1,82)	1,45 (1,24-1,70)	--	De combinatie van Maviret met tacrolimus moet met voorzichtigheid worden gebruikt. Een toename van blootstelling aan tacrolimus wordt verwacht. Een therapeutisch drug monitoring wordt daarom aanbevolen met een dosisaanpassing als gevolg.
	↔ glecaprevir	↔	↔	↔	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	↔	
<b>PROTONPOMPREMERS</b>					
Omeprazol 20 mg eenmaal daags  (Verhoogt maag- pH-waarde)	↓ glecaprevir	0,78 (0,60-1,00)	0,71 (0,58-0,86)	--	Geen dosisaanpassing nodig.
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Omeprazol 40 mg eenmaal daags (1 uur voor ontbijt)	↓ glecaprevir	0,36 (0,21-0,59)	0,49 (0,35-0,68)	--	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	

Omeprazol 40 mg eenmaal daags ('s avonds zonder voedsel)	↓ glecaprevir	0,54 (0,44-0,65)	0,51 (0,45-0,59)	--	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
<b>VITAMINE K-ANTAGONISTEN</b>					
Vitamine K- antagonisten	Niet onderzocht.			Nauwgezet controleren van de INR wordt aanbevolen bij alle vitamine K- antagonisten. Dit in verband met veranderingen in de leverfunctie die ontstaan tijdens behandeling met Maviret.	

DAA = direct werkend antiviraal middel

- Effect van rifampicine op glecaprevir en pibrentasvir 24 uur na laatste dosis rifampicine.
- Er is een effect van atazanavir en ritonavir op de eerste dosis glecaprevir en pibrentasvir gemeld.
- Met HCV geïnfecteerde transplantatiepatiënten die per dag een mediane dosis van 100 mg ciclosporine kregen, hadden tot een factor 2,4 verhoogde blootstellingen van glecaprevir ten opzichte van degenen die geen ciclosporine kregen.

Additionele geneesmiddeleninteractiestudies werden uitgevoerd met de volgende geneesmiddelen en deze toonden geen klinisch significante interacties tussen Maviret en: abacavir, amlodipine, buprenorfine, cafeïne, dextromethorfan, dolutegravir, emtricitabine, felodipine, lamivudine, lamotrigine, methadon, midazolam, naloxon, norethindron of andere anticonceptiva met alleen progesterone, rilpivirine, tenofovirafenamide en tolbutamide.

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van glecaprevir of pibrentasvir bij zwangere vrouwen.

De resultaten van onderzoek bij ratten/muizen met glecaprevir of pibrentasvir duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit. Maternale toxiciteit in samenhang met embryofoetaal verlies is waargenomen bij konijnen met glecaprevir waardoor glecaprevir niet bij klinische blootstellingen bij deze diersoort kon worden beoordeeld (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg wordt gebruik van Maviret tijdens de zwangerschap niet aanbevolen.

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of glecaprevir of pibrentasvir in de moedermelk wordt uitgescheiden. Uit beschikbare farmacokinetische gegevens bij dieren blijkt dat glecaprevir en pibrentasvir in melk worden uitgescheiden (zie rubriek 5.3 voor bijzonderheden). Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Maviret moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

## Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van glecaprevir en/of pibrentasvir op de vruchtbaarheid bij mensen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op schadelijke effecten van glecaprevir of pibrentasvir op de vruchtbaarheid bij blootstellingen die hoger zijn dan de blootstelling bij mensen in de aanbevolen dosering (zie rubriek 5.3).

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Maviret heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In gepoolde fase 2- en fase 3-klinische studies of na het in behandeling brengen bij met Maviret behandelde volwassen proefpersonen die waren geïnfecteerd met HCV-genotype 1, 2, 3, 4, 5 of 6, waren de meest gemelde bijwerkingen (incidentie  $\geq 10\%$ ) hoofdpijn en vermoeidheid. Minder dan 0,1% van de met Maviret behandelde proefpersonen had ernstige bijwerkingen (transiënte ischemische aanval (TIA)). Het percentage van de met Maviret behandelde proefpersonen dat wegens bijwerkingen permanent met de behandeling stopte was 0,1%.

#### Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen werden vastgesteld in fase 2- en fase 3-registratiestudies of na het in de handel brengen, bij met HCV geïnfecteerde volwassenen met of zonder cirrose die gedurende 8, 12 of 16 weken werden behandeld met Maviret. De bijwerkingen worden hierna genoemd per systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), of zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

**Tabel 4: Met Maviret vastgestelde bijwerkingen**

<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerkingen</b>
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	
Soms	angio-oedeem
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Zeer vaak	hoofdpijn
<i>Maagdarmsstelselaandoeningen</i>	
Vaak	diarree, misselijkheid
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
Niet bekend	pruritus
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
Zeer vaak	vermoeidheid
Vaak	asthenie
<i>Onderzoeken</i>	
Vaak	verhoging van het totale bilirubine

#### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

*Bijwerkingen bij proefpersonen met een ernstige nierfunctiestoornis onder wie patiënten die gedialyseerd worden*

De veiligheid van Maviret bij proefpersonen met een chronische nierziekte (inclusief proefpersonen die gedialyseerd worden) en chronische HCV-infectie met genotype 1, 2, 3, 4, 5 of 6 met gecompenseerde leverziekte (met of zonder cirrose) is bij EXPEDITION-4 (n=104) en EXPEDITION-

5 (n=101) beoordeeld bij volwassenen. De meest voorkomende bijwerkingen bij proefpersonen met een ernstige nierfunctiestoornis waren pruritus (17%) en vermoeidheid (12%) in EXPEDITION-4 en pruritus (14,9%) in EXPEDITION-5.

#### *Bijwerkingen bij proefpersonen met lever- of niertransplantatie*

De veiligheid van Maviret werd beoordeeld in 100 volwassen patiënten die eerder een lever- of niertransplantatie hebben ondergaan en chronische HCV-infectie met genotypen 1, 2, 3, 4 of 6 zonder cirrose hebben (MAGELLAN-2). Het algehele veiligheidsprofiel bij patiënten die een transplantatie hebben ondergaan was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel waargenomen bij proefpersonen in fase 2- en 3-studies. Bijwerkingen waargenomen bij meer dan of gelijk aan 5% van de proefpersonen die gedurende 12 weken Maviret toegediend kregen, waren hoofdpijn (17%), vermoeidheid (16%), misselijkheid (8%) en pruritus (7%).

#### *Veiligheid bij HCV/hiv-1 geco-infecteerde proefpersonen*

Het algehele veiligheidsprofiel bij met HCV/hiv-1 geco-infecteerde volwassen proefpersonen (ENDURANCE-1 en EXPEDITION-2) was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel waargenomen bij volwassen proefpersonen met alleen een HCV-infectie.

#### *Pediatrie patiënten*

Het veiligheidsprofiel van Maviret bij HCV-GT1-6 geïnfecteerde adolescenten is gebaseerd op gegevens uit een fase 2/3-open-label studie bij 47 proefpersonen van 12 tot < 18 jaar die werden behandeld met Maviret gedurende 8 tot 16 weken (DORA Deel 1). De waargenomen bijwerkingen waren vergelijkbaar met de bijwerkingen die werden waargenomen in klinische studies met Maviret bij volwassenen.

#### *Verhoogde serumbilirubinewaarden*

Verhogingen van het totale bilirubine tot minstens 2x de bovenste limiet van de normaalwaarde (BLN) zijn waargenomen bij 1,3% van de proefpersonen in verband met door glecaprevir gemedieerde remming van bilirubinetransporters en -metabolisme. De verhogingen van het bilirubine waren asymptomatisch, voorbijgaand en traden meestal vroeg in de behandeling op. Verhogingen van het bilirubine waren over het algemeen indirect en gingen niet met verhogingen van het ALAT gepaard. Directe hyperbilirubinemie werd gemeld bij 0,3% van de proefpersonen.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

De hoogste gedocumenteerde doses die aan gezonde vrijwilligers zijn toegediend, zijn 1200 mg eenmaal daags gedurende 7 dagen voor glecaprevir en 600 mg eenmaal daags gedurende 10 dagen voor pibrentasvir. Asymptomatische serum-ALAT-verhogingen (> 5x ULN) zijn bij 1 op de 70 gezonde proefpersonen waargenomen na meermalige doses glecaprevir (700 mg of 800 mg) eenmaal daags gedurende  $\geq 7$  dagen. In geval van overdosering moet de patiënt worden gecontroleerd op eventuele tekenen en symptomen van toxiciteit (zie rubriek 4.8). Passende symptomatische behandeling moet onmiddellijk worden ingesteld. Glecaprevir en pibrentasvir worden niet in belangrijke mate door hemodialyse verwijderd.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik, direct werkende antivirale middelen, ATC-code: J05AP57.

#### Werkingsmechanisme

Maviret is een vaste dosiscombinatie van twee pangenotypische, direct werkende antivirale middelen, glecaprevir (NS3/4A-proteaseremmer) en pibrentasvir (NS5A-remmer), die op meerdere stappen in de levenscyclus van het HCV-virus aangrijpen.

#### *Glecaprevir*

Glecaprevir is een pangenotypische remmer van het HCV NS3/4A-protease, dat noodzakelijk is voor de proteolytische splitsing van het HCV-gecodeerde polyproteïne (in rijpe vormen van de eiwitten NS3, NS4A, NS4B, NS5A en NS5B) en is essentieel voor de virale replicatie.

#### *Pibrentasvir*

Pibrentasvir is een pangenotypische remmer van HCV NS5A, dat essentieel is voor de virus-RNA-replicatie en virionassemblage. Het werkingsmechanisme van pibrentasvir is gekarakteriseerd op basis van antivirale activiteit in celkweken en drug resistance mapping studies.

#### Antivirale activiteit

De EC<sub>50</sub>-waarden van glecaprevir en pibrentasvir tegen replicons met volledige lengte of chimerische replicons die coderen voor NS3 of NS5A van laboratoriumstammen staan in tabel 5.

**Tabel 5. Activiteit van glecaprevir en pibrentasvir tegen repliconcellijnen met HCV-genotype 1-6**

HCV-subtype	Glecaprevir EC <sub>50</sub> , nM	Pibrentasvir EC <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	N.B.	0,0014
6a	0,86	0,0028

N.B. = niet beschikbaar

De *in-vitro*-activiteit van glecaprevir is ook in een biochemische bepaling onderzocht, met vergelijkbare lage IC<sub>50</sub>-waarden bij verschillende genotypes.

EC<sub>50</sub>-waarden van glecaprevir en pibrentasvir tegen chimerische replicons die coderen voor NS3 of NS5A uit klinische isolaten staan in tabel 6.

**Tabel 6. Activiteit van glecaprevir en pibrentasvir tegen kortdurende replicons die NS3 of NS5A uit klinische isolaten van HCV-genotype 1-6 bevatten**

HCV-subtype	Glecaprevir		Pibrentasvir	
	Aantal klinische isolaten	Mediane EC <sub>50</sub> , nM (bereik)	Aantal klinische isolaten	Mediane EC <sub>50</sub> , nM (bereik)
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	N.B.	N.B.	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	N.B.	N.B.	3	0,0007 (0,0006 – 0,0010)
6e	N.B.	N.B.	1	0,0008
6p	N.B.	N.B.	1	0,0005

NB = niet beschikbaar

### Resistentie

#### *In celkweken*

Aminozuursubstituties in NS3 of NS5A die in celkweken zijn geselecteerd of die belangrijk zijn voor de remmerklasse zijn fenotypisch gekarakteriseerd in replicons.

Substituties die belangrijk zijn voor de HCV-proteaseremmerklasse op positie 36, 43, 54, 55, 56, 155, 166 of 170 in NS3 hadden geen invloed op de activiteit van glecaprevir. Substituties op aminozuurpositie 168 in NS3 hadden geen invloed in genotype 2, terwijl sommige substituties op positie 168 de gevoeligheid voor glecaprevir met maximaal factor 55 verminderden (genotype 1, 3, 4), of de gevoeligheid verminderden met factor > 100 (genotype 6). Sommige substituties op positie 156 verminderden de gevoeligheid voor glecaprevir (genotype 1 tot 4) met factor > 100. Substituties op aminozuurpositie 80 verminderden niet de gevoeligheid voor glecaprevir behalve Q80R in genotype 3a, die de gevoeligheid voor glecaprevir met een factor 21 verminderde.

Enmalige substituties die belangrijk zijn voor de NS5A-remmerklasse op positie 24, 28, 30, 31, 58, 92 of 93 in NS5A in genotype 1 tot 6 hadden geen invloed op de activiteit van pibrentasvir. Specifiek in genotype 3a had A30K of Y93H geen invloed op de activiteit van pibrentasvir. Sommige combinaties van substituties in genotype 1a en 3a (waaronder A30K+Y93H in genotype 3a) gaven een vermindering van de gevoeligheid voor pibrentasvir te zien. In genotype 3b replicon, verminderde de aanwezigheid van natuurlijk voorkomende polymorfismen K30 en M31 in NS5A de gevoeligheid voor pibrentasvir met een factor 24 in vergelijking met de activiteit van pibrentasvir bij genotype 3a replicon.

#### *In klinisch onderzoek*

##### *Studies bij niet eerder behandelde en eerder met peginterferon (pegIFN), ribavirine (RBV) en/of sofosbuvir behandelde volwassen proefpersonen met of zonder cirrose*

Tweeëntwintig van de ongeveer 2.300 proefpersonen die 8, 12 of 16 weken met Maviret waren behandeld in klinische fase 2- en 3-registratiestudies hadden virologisch falen (2 met genotype 1-, 2 met genotype 2-, 18 met genotype 3-infectie).

Van de 2 met genotype 1 geïnfecteerde proefpersonen bij wie virologisch falen optrad, had er één tijdens de behandeling optredende substituties A156V in NS3 en Q30R/L31M/H58D in NS5A, en had er één Q30R/H58D (terwijl Y93N aanwezig was bij aanvang en na de behandeling) in NS5A.

Bij de 2 met genotype 2 geïnfecteerde proefpersonen werden er tijdens de behandeling geen optredende substituties waargenomen in NS3 of NS5A (het M31-polymorfisme in NS5A was bij beide proefpersonen bij aanvang en na de behandeling aanwezig).

Van de 18 met genotype 3 geïnfecteerde proefpersonen die 8, 12 of 16 weken met Maviret waren behandeld en bij wie virologisch falen optrad, werden bij 11 proefpersonen tijdens de behandeling optredende NS3-substituties Y56H/N, Q80K/R, A156G of Q168L/R waargenomen. A166S of Q168R waren bij 5 proefpersonen bij aanvang en na de behandeling aanwezig. Tijdens de behandeling optredende NS5A-substituties M28G, A30G/K, L31F, P58T of Y93H werden waargenomen bij 16 proefpersonen, en 13 proefpersonen hadden A30K (n=9) of Y93H (n=5) bij aanvang en na de behandeling.

##### *Studies bij volwassen proefpersonen met of zonder gecompenseerde cirrose die eerder met NS3/4A-proteaseremmers en/of NS5A-remmers waren behandeld*

Tien van 113 proefpersonen die in de MAGELLAN-1-studie gedurende 12 of 16 weken met Maviret waren behandeld, kregen virologisch falen. Van de 10 met genotype 1 geïnfecteerde proefpersonen met virologisch falen werden er bij 7 proefpersonen tijdens de behandeling optredende NS3-substituties V36A/M, R155K/T, A156G/T/V of D168A/T waargenomen. Vijf van de 10 hadden combinaties van V36M, Y56H, R155K/T of D168A/E in NS3 bij aanvang en na de behandeling. Alle met genotype 1 geïnfecteerde proefpersonen met virologisch falen hadden één of meer NS5A-substituties L/M28M/T/V, Q30E/G/H/K/L/R, L31M, P32-deletie, H58C/D of Y93H bij aanvang; daarnaast werden bij 7 van de proefpersonen tijdens de behandeling optredende NS5A-substituties M28A/G, P29Q/R, Q30K, H58D of Y93H waargenomen op het moment van falen.



Bij 13 van de 177 proefpersonen met een chronische HCV-infectie met genotype 1 (bij alle gevallen van virologisch falen was sprake van een genotype 1a-infectie) die eerder waren behandeld met NS5A-remmers + SOF en in studie B16-439 gedurende 12 weken (9 van de 13) of 16 weken (4 van de 13) werden behandeld met Maviret trad virologisch falen op. Onder de 13 gevallen van virologisch falen werden bij 4 proefpersonen tijdens de behandeling optredende NS3-substituties waargenomen op het moment van falen: A156V (n=2) of R155W + A156G (n=2), 3 van deze 4 proefpersonen hadden tevens Q80K bij aanvang en op het moment van falen. Bij 12 van de 13 gevallen van virologisch falen werden één of meer NS5A-polymorfismen gedetecteerd bij de kenmerkende aminozuurposities (M28V/T, Q30E/H/N/R, L31M/V, H58D, E62D/Q of Y93H/N) bij aanvang, en bij 10 van de 13 gevallen werden aanvullende NS5A-substituties (M28A/S/T (n=3), Q30N (n=1), L31M/V (n=2), P32del (n=1), H58D (n=4), E62D (n=1)) ontwikkeld op het moment van het falen van de behandeling.

#### Effect van HCV-aminozuurpolymorfismen bij aanvang van de behandeling op het behandelresultaat

Een gepoolde analyse van niet eerder behandelde patiënten en eerder met gepegyleerd interferon, ribavirine en/of sofosbuvir behandelde volwassen proefpersonen die Maviret ontvingen in klinische fase 2- en 3-studies is verricht om het verband te onderzoeken tussen polymorfismen bij aanvang van de behandeling en het behandelresultaat en om de substituties te beschrijven die bij virologisch falen werden gezien. Polymorfismen bij aanvang zijn met next-generation sequencing beoordeeld ten opzichte van een subtypespecifieke referentiesequentie op aminozuurpositie 155, 156 en 168 in NS3, en 24, 28, 30, 31, 58, 92 en 93 in NS5A bij een detectielimiet van 15%. Polymorfismen bij aanvang in NS3 zijn gedetecteerd in 1,1% (9/845), 0,8% (3/398), 1,6% (10/613), 1,2% (2/164), 41,9% (13/31) en 2,9% (1/34) van de met respectievelijk HCV-genotype 1, 2, 3, 4, 5 en 6 geïnfecteerde proefpersonen. Polymorfismen bij aanvang in NS5A zijn gedetecteerd in 26,8% (225/841), 79,8% (331/415), 22,1% (136/615), 49,7% (80/161), 12,9% (4/31) en 54,1% (20/37) van de met respectievelijk HCV-genotype 1, 2, 3, 4, 5 en 6 geïnfecteerde proefpersonen.

*Genotype 1, 2, 4, 5 en 6:* Polymorfismen bij aanvang in genotype 1, 2, 4, 5 en 6 hadden geen invloed op het behandelresultaat.

*Genotype 3:* Voor proefpersonen die het aanbevolen regime ontvingen (n=313), hadden polymorfismen bij aanvang in NS5A (inclusief Y93H) of NS3 geen relevante invloed op het behandelresultaat. Alle proefpersonen (15/15) met Y93H en 77% (17/22) met A30K in NS5A bij aanvang bereikten SVR12. De algehele prevalentie van A30K en Y93H bij aanvang was 7,0% respectievelijk 4,8%. Het vermogen om de invloed van polymorfismen bij aanvang in NS5A te beoordelen was beperkt bij niet eerder behandelde proefpersonen met cirrose en bij eerder behandelde patiënten vanwege een lage prevalentie van A30K (3,0%, 4/132) of Y93H (3,8%, 5/132).

#### Kruisresistentie

Uit *in-vitro*-gegevens blijkt dat de meeste resistentiegeassocieerde substituties in NS5A op aminozuurpositie 24, 28, 30, 31, 58, 92 of 93 die tot resistentie tegen ombitasvir, daclatasvir, ledipasvir, elbasvir, of velpatasvir leiden, gevoelig bleven voor pibrentasvir. Sommige combinaties van NS5A-substituties op deze posities gaven vermindering van de gevoeligheid voor pibrentasvir te zien. Glecaprevir was geheel actief tegen resistentiegeassocieerde substituties in NS5A, terwijl pibrentasvir geheel actief was tegen resistentiegeassocieerde substituties in NS3. Zowel glecaprevir als pibrentasvir was geheel actief tegen substituties geassocieerd met resistentie tegen NS5B-nucleotide en niet-nucleotideremmers.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Tabel 7 vat de klinische studies samen die met Maviret zijn verricht bij met HCV-genotype 1, 2, 3, 4, 5 of 6 geïnfecteerde volwassen en adolescente proefpersonen.

**Tabel 7: Klinische studies met Maviret bij met HCV-genotype 1, 2, 3, 4, 5 of 6 geïnfecteerde proefpersonen**

<b>Genotype (GT)</b>	<b>Klinische studie</b>	<b>Samenvatting studieopzet</b>
<b>TN en PRS-TE proefpersonen zonder cirrose</b>		
GT1	ENDURANCE-1 <sup>a</sup>	Maviret gedurende 8 weken (n=351) of 12 weken (n=352)
	SURVEYOR-1	Maviret gedurende 8 weken (n=34)
GT2	ENDURANCE-2	Maviret (n=202) of Placebo (n=100) gedurende 12 weken
	SURVEYOR-2 <sup>b</sup>	Maviret gedurende 8 weken (n=199) of 12 weken (n=25)
GT3	ENDURANCE-3	Maviret gedurende 8 weken (n=157) of 12 weken (n=233) Sofosbuvir + daclatasvir gedurende 12 weken (n=115)
	SURVEYOR-2	Maviret gedurende 8 weken (alleen TN, n=29) of 12 weken (n=76) of 16 weken (alleen TE, n=22)
GT4, 5, 6	ENDURANCE-4	Maviret gedurende 12 weken (n=121)
	ENDURANCE-5,6	Maviret gedurende 8 weken (n=75)
	SURVEYOR-1	Maviret gedurende 12 weken (n=32)
	SURVEYOR-2 <sup>c</sup>	Maviret gedurende 8 weken (n=58)
GT1-6	VOYAGE-1 <sup>f</sup>	Maviret gedurende 8 weken (GT1, 2, 4, 5 en 6 en GT3 TN) (n=356) of 16 weken (alleen GT3 TE) (n=6)
<b>TN en PRS-TE proefpersonen met cirrose</b>		
GT1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION-1	Maviret gedurende 12 weken (n=146)
GT3	SURVEYOR-2 <sup>d</sup>	Maviret gedurende 12 weken (alleen TN, n=64) of 16 weken (alleen TE, n=51)
GT5, 6	ENDURANCE-5,6	Maviret gedurende 12 weken (n=9)
GT1-6	VOYAGE-2 <sup>f</sup>	Maviret gedurende 12 weken (GT1, 2, 4, 5 en 6 en GT3 TN) (n=157) of 16 weken (alleen GT3 TE) (n=3)
GT1-6	EXPEDITION-8	Maviret gedurende 8 weken (n=343) (alleen TN)
<b>Proefpersonen met CKD stadium 3b, 4 en 5 met of zonder cirrose</b>		
GT1-6	EXPEDITION-4	Maviret gedurende 12 weken (n=104)
GT1-6	EXPEDITION-5	Maviret gedurende 8 weken (n=84) of 12 weken (n=13) of 16 weken (n=4)
<b>NS5A-remmer en/of eerder met PI behandelde proefpersonen met of zonder cirrose</b>		
GT1, 4	MAGELLAN-1 <sup>e</sup>	Maviret gedurende 12 weken (n=66) of 16 weken (n=47)
GT1	B16-439	Maviret gedurende 12 weken (n=78) of 16 weken (n=78) of Maviret + RBV gedurende 12 weken (n=21) <sup>g</sup>
<b>HCV/hiv-1 ge-co-inficeerde proefpersonen met of zonder cirrose</b>		
GT1-6	EXPEDITION-2	Maviret gedurende 8 weken (n=137) of 12 weken (n=16)
<b>Patiënten die een lever- of niertransplantatie hebben ondergaan</b>		
GT1-6	MAGELLAN-2	Maviret gedurende 12 weken (n=100)
<b>Adolescente proefpersonen (12 tot &lt; 18 jaar)</b>		
GT1-6	DORA (Deel 1)	Maviret gedurende 8 weken (n=44) of 16 weken (n=3)

TN=treatment-naïve (niet eerder behandeld), PRS-TE=treatment-experienced (eerder behandeld, inclusief eerdere behandeling op basis van pegIFN (of IFN) en/of RBV en/of sofosbuvir), PI=protease inhibitor (proteaseremmer), CKD=chronic kidney disease (chronische nierziekte)

a. Bij ENDURANCE-1 namen 33 proefpersonen deel die met hiv-1 waren ge-co-inficeerd. Bij DORA namen 2 proefpersonen deel die met hiv-1 waren ge-co-inficeerd.

b. GT2 van SURVEYOR-2 Deel 1 en 2 - Maviret gedurende 8 weken (n=54) of 12 weken (n=25); GT2 van SURVEYOR-2 Deel 4 - Maviret gedurende 8 weken (n=145).

c. GT3 zonder cirrose van SURVEYOR-2 Deel 1 en 2 – Maviret gedurende 8 weken (n=29) of 12 weken (n=54); GT3 zonder cirrose van SURVEYOR-2 Deel 3 - Maviret gedurende 12 weken (n=22) of 16 weken (n=22).

- d. GT3 met cirrose van SURVEYOR-2 Deel 2 – Maviret gedurende 12 weken (n=24) of 16 weken (n=4); GT3 met cirrose van SURVEYOR-2 Deel 3 – Maviret gedurende 12 weken (n=40) of 16 weken (n=47).
- e. GT1, 4 van MAGELLAN-1 Deel 1 – Maviret gedurende 12 weken (n=22); GT1,4 van MAGELLAN-1 Deel 2 – Maviret gedurende 12 weken (n=44) of 16 weken (n=47).
- f. VOYAGE-1 en VOYAGE-2 waren regionale Aziatische studies
- g. Maviret wordt niet aanbevolen voor de herbehandeling van patiënten die eerder zijn blootgesteld aan NS3/4A- en/of NS5A-remmers (zie rubriek 4.4).

Tijdens de klinische studies zijn serum-HCV RNA-waarden gemeten met de Roche COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV test (versie 2.0) met een onderste kwantificatiegrens (lower limit of quantification, LLOQ) van 15 IU/ml (behalve in SURVEYOR-1 en SURVEYOR-2 waarbij de Roche COBAS TaqMan real-time reverse transcriptase-PCR (RT-PCR) assay v2.0 werd gebruikt met een LLOQ van 25 IU/ml). Aanhoudende virologische respons (SVR12), gedefinieerd als HCV RNA onder de LLOQ bij 12 weken na stopzetting van behandeling, was het primaire eindpunt in alle studies om de genezing van HCV vast te stellen.

*Klinische studies bij niet eerder behandelde of eerder behandelde proefpersonen met of zonder cirrose*

Van de 2.409 behandelde volwassen proefpersonen met gecompenseerde leverziekte (met of zonder cirrose) die niet eerder waren behandeld of eerder waren behandeld met combinaties van peginterferon, ribavirine en/of sofosbuvir, was de mediane leeftijd 53 jaar (bereik: 19 tot 88); 73,3% was niet eerder behandeld, 26,7% was eerder behandeld met een combinatie op basis van hetzij sofosbuvir, ribavirine en/of peginterferon; 40,3% had HCV-genotype 1; 19,8% had HCV-genotype 2; 27,8% had HCV-genotype 3; 8,1% had HCV-genotype 4; 3,4% had HCV-genotype 5-6; 13,1% was  $\geq 65$  jaar; 56,6% was man; 6,2% was negroïde; 12,3% had cirrose; 4,3% had een ernstige nierfunctiestoornis of nierziekte in het eindstadium; 20,0% had een body mass index van minstens 30 kg per m<sup>2</sup>; 7,7% had hiv-1 co-infectie en de mediaan HCV RNA bij aanvang was 6,2 log<sub>10</sub> IU/ml.

**Tabel 8: SVR12 bij niet eerder behandelde en eerder met peginterferon, ribavirine en/of sofosbuvir behandelde<sup>a</sup> volwassen proefpersonen met genotype 1, 2, 4, 5 en 6-infectie die voor de aanbevolen duur werden behandeld (gepoolde gegevens van ENDURANCE-1<sup>b</sup>, SURVEYOR-1, -2, en EXPEDITION-1, 2<sup>b</sup>, -4 en 8)**

	Genotype 1	Genotype 2	Genotype 4	Genotype 5	Genotype 6
<b>SVR12 bij proefpersonen zonder cirrose</b>					
8 weken	99,2% (470/474)	98,1% (202/206)	95,2% (59/62)	100% (2/2)	92,3% (12/13)
<b>Resultaat voor proefpersonen zonder SVR12</b>					
On-treatment VF	0,2% (1/474)	0% (0/206)	0% (0/62)	0% (0/2)	0% (0/13)
Recidief <sup>c</sup>	0% (0/471)	1,0% (2/204)	0% (0/61)	0% (0/2)	0% (0/13)
Overige <sup>d</sup>	0,6% (3/474)	1,0% (2/206)	4,8% (3/62)	0% (0/2)	7,7% (1/13)
<b>SVR12 bij proefpersonen met cirrose</b>					
8 weken	97,8% (226/231)	100% (26/26)	100% (13/13)	100% (1/1)	100% (9/9)
12 weken	96,8% (30/31)	90,0% (9/10)	100% (8/8)	---	100% (1/1)
<b>Resultaat voor proefpersonen zonder SVR12</b>					
On-treatment VF	0% (0/262)	0% (0/36)	0% (0/21)	0% (0/1)	0% (0/10)
Recidief <sup>c</sup>	0,4% (1/256)	0% (0/35)	0% (0/20)	0% (0/1)	0% (0/10)

Overige <sup>d</sup>	1,9% (5/262)	2,8% (1/36)	0% (0/21)	0% (0/1)	0% (0/10)
----------------------	-----------------	----------------	--------------	-------------	--------------

VF = virologisch falen

- Percentage eerder met PRS behandelde proefpersonen is 26%, 14%, 24%, 0%, en 13% voor respectievelijk genotype 1, 2, 4, 5 en 6. Geen van de GT5-proefpersonen was TE-PRS en 3 GT6-proefpersonen waren TE-PRS.
- Inclusief een totaal van 154 proefpersonen geco-infecteerd met hiv-1 in ENDURANCE-1 en EXPEDITION-2 die de aanbevolen duur ontvingen.
- Recidief wordt gedefinieerd als HCV RNA  $\geq$  LLOQ na respons aan het einde van de behandeling onder hen die de behandeling hadden voltooid.
- Inclusief proefpersonen die moesten stoppen wegens een bijwerking, lost to follow-up, of proefpersoon die zich had teruggetrokken.

Van de met genotype 1, 2, 4, 5 of 6-geïnfecteerde proefpersonen met nierziekte in het eindstadium in EXPEDITION-4 bereikte 97,8% (91/93) SVR12 zonder virologisch falen.

#### *Klinische studie bij proefpersonen met genotype 5 of 6-infectie*

ENDURANCE-5,6 was een open-label studie bij 84 met HCV-genotype 5 (n=23) of HCV-genotype 6 geïnfecteerde (n=61) TN of TE-PRS volwassen proefpersonen. Proefpersonen zonder cirrose werden gedurende 8 weken behandeld met Maviret en proefpersonen met gecompenseerde cirrose werden gedurende 12 weken behandeld met Maviret. Van de 84 behandelde proefpersonen was de mediane leeftijd 59 jaar (bereik 24 tot 79); 27% had HCV-genotype 5, 73% had HCV-genotype 6; 54% was vrouw, 30% was Kaukasisch, 68% was Aziatisch; 90% was HCV TN; 11% had gecompenseerde cirrose.

De algehele SVR12 was 97,6% (82/84). De SVR12 was 95,7% (22/23) bij proefpersonen met genotype 5-infectie en 98,4% (60/61) bij proefpersonen met genotype 6-infectie. Bij één met genotype 5-geïnfecteerde TN proefpersoon zonder cirrose trad recidief op en bij één met genotype 6-geïnfecteerde TN proefpersoon met gecompenseerde cirrose trad on-treatment virologisch falen op.

#### *Proefpersonen met genotype 1, 2, 4, 5 of 6-infectie met cirrose die gedurende 8 weken Maviret toegediend kregen.*

De veiligheid en werkzaamheid van Maviret, toegediend gedurende 8 weken, bij GT 1, 2, 4, 5 of 6 niet eerder behandelde volwassen proefpersonen met gecompenseerde cirrose, werd beoordeeld in een eenarmig, open-label onderzoek (EXPEDITION-8).

Van de 280 behandelde proefpersonen was de mediane leeftijd 60 jaar (bereik: 34 tot 88); 81,8% had HCV genotype 1, 10% had HCV genotype 2, 4,6% had HCV genotype 4, 0,4% had HCV genotype 5; 3,2% had HCV genotype 6; 60% was man; 9,6% was negroïde.

De algehele SVR12 was 98,2% (275/280). Er was geen virologisch falen.

#### *Met genotype 3 geïnfecteerde proefpersonen*

De werkzaamheid van Maviret bij proefpersonen die niet eerder waren behandeld of eerder waren behandeld met combinaties van peginterferon, ribavirine en/of sofosbuvir met chronische hepatitis C-infectie genotype 3 is aangetoond in de klinische studies ENDURANCE-3 (niet eerder behandelde volwassenen zonder cirrose), EXPEDITION-8 (niet eerder behandelde volwassenen met cirrose) en SURVEYOR-2 deel 3 (volwassenen met en zonder cirrose en/of eerder behandeld).

ENDURANCE-3 was een gedeeltelijk gerandomiseerde, open-label, met actieve stof gecontroleerde studie bij niet eerder behandelde patiënten met genotype 3-infectie. Proefpersonen werden gerandomiseerd (2:1) naar hetzij Maviret gedurende 12 weken of de combinatie van sofosbuvir en daclatasvir gedurende 12 weken; daarna had de studie een derde arm (die niet gerandomiseerd was) met Maviret gedurende 8 weken. EXPEDITION-8 was een open-label onderzoek met één behandelingsarm bij niet eerder behandelde proefpersonen met gecompenseerde cirrose en genotype 1, 2, 3, 4, 5 of 6-infectie die Maviret ontvingen gedurende 8 weken. SURVEYOR-2 deel 3 was een open-

label onderzoek waarin de werkzaamheid van Maviret werd beoordeeld gedurende 16 weken bij eerder behandelde proefpersonen met genotype 3-infectie zonder cirrose en met gecompenseerde cirrose. Bij de eerder behandelde proefpersonen had bij 46% (42/91) een eerder regime op basis van sofosbuvir gefaald.

**Tabel 9: SVR12 bij niet eerder behandelde, met genotype 3 geïnfecteerde proefpersonen zonder cirrose (ENDURANCE-3)**

SVR	Maviret 8 weken N=157	Maviret 12 weken N=233	SOF+DCV 12 weken N=115
	94,9% (149/157)	95,3% (222/233)	96,5% (111/115)
	Behandelingsverschil -1,2%; 95%-betrouwbaarheidsinterval (-5,6% tot 3,1%)		
	Behandelingsverschil -0,4%; 97,5%-betrouwbaarheidsinterval (-5,4% tot 4,6%)		
<b>Resultaat voor proefpersonen zonder SVR12</b>			
On-treatment VF	0,6% (1/157)	0,4% (1/233)	0% (0/115)
Recidief <sup>a</sup>	3,3% (5/150)	1,4% (3/222)	0,9% (1/114)
Overige <sup>b</sup>	1,3% (2/157)	3,0% (7/233)	2,6% (3/115)

a. Recidief wordt gedefinieerd als HCV RNA  $\geq$  LLOQ na respons aan het einde van de behandeling onder hen die de behandeling hadden voltooid.

b. Inclusief proefpersonen die moesten stoppen wegens een bijwerking, lost to follow-up, of proefpersoon die zich had teruggetrokken.

In een gepoolde analyse van niet eerder behandelde volwassen patiënten zonder cirrose (inclusief fase 2- en 3-data) waarbij SVR12 was bepaald op basis van de aanwezigheid van A30K bij aanvang van de behandeling, was een numeriek lagere SVR12 bereikt in patiënten met A30K die gedurende 8 weken zijn behandeld in vergelijking met degenen die zijn behandeld gedurende 12 weken [78% (14/18) vs. 93% (13/14)].

**Tabel 10: SVR12 bij met genotype 3 geïnfecteerde proefpersonen met of zonder cirrose (SURVEYOR-2 deel 3 en EXPEDITION-8)**

	Niet eerder behandeld met cirrose	Niet eerder behandeld met cirrose	Eerder behandeld met of zonder cirrose
	Maviret 8 weken (N=63)	Maviret 12 weken (N=40)	Maviret 16 weken (N=69)
SVR	95,2% (60/63)	97,5% (39/40)	95,7% (66/69)
<b>Resultaat voor proefpersonen zonder SVR12</b>			
On-treatment VF	0% (0/63)	0% (0/40)	1,4% (1/69)
Recidief <sup>a</sup>	1,6% (1/62)	0% (0/39)	2,9% (2/68)
Overige <sup>b</sup>	3,2% (2/63)	2,5% (1/40)	0% (0/69)
<b>SVR per cirrosestatus</b>			
Geen cirrose	N.B.	N.B.	95,5% (21/22)
Cirrose	95,2% (60/63)	97,5% (39/40)	95,7% (45/47)

a. Recidief wordt gedefinieerd als HCV RNA  $\geq$  LLOQ na respons aan het einde van de behandeling onder hen die de behandeling hadden voltooid.

b. Inclusief proefpersonen die moesten stoppen wegens een bijwerking, lost to follow-up, of proefpersoon die zich had teruggetrokken.

Van de met genotype 3 geïnfecteerde proefpersonen met nierziekte in het eindstadium in EXPEDITION-4 bereikte 100% (11/11) SVR12.

### *Proefpersonen met genotype 3b infectie*

Genotype 3b is een subtype dat voorkomt bij een relatief klein aantal patiënten met HCV-infectie in China en een paar landen in Zuid- en Zuidoost-Azië, maar zelden daarbuiten. De studies VOYAGE-1 en VOYAGE-2 werden uitgevoerd in China, Singapore en Zuid-Korea bij volwassen proefpersonen met HCV genotype 1-6 zonder cirrose (VOYAGE-1) of met gecompenseerde cirrose (VOYAGE-2) die niet eerder waren behandeld (TN (= treatment naïve)) of die eerder waren behandeld met combinaties van interferon, peginterferon, ribavirine en/of sofosbuvir (TE (= treatment experienced)-PRS). Alle proefpersonen zonder cirrose of met gecompenseerde cirrose werden behandeld met Maviret gedurende respectievelijk 8 of 12 weken, behalve proefpersonen met genotype 3 TE-PRS, die gedurende 16 weken met Maviret werden behandeld. De algehele SVR12 was 97,2% (352/362) en 99,4% (159/160) in respectievelijk VOYAGE-1 en VOYAGE-2.

Onder de proefpersonen met genotype 3b zonder cirrose, werd een lagere SVR12 waargenomen van 58,3% (7/12) [62,5% (5/8) bij TN proefpersonen en 50% (2/4) bij TE-PRS proefpersonen] in vergelijking met proefpersonen met genotype 3a zonder cirrose (92,9% (13/14)). Drie proefpersonen met genotype 3b TN recidiveerden en twee proefpersonen met genotype 3b TE-PRS hadden on-treatment virologisch falen. Onder de proefpersonen met gecompenseerde cirrose was de algehele SVR12 87,5% (7/8) [85,7% (6/7) bij TN proefpersonen en 100% (1/1) bij TE-PRS proefpersonen] bij proefpersonen met genotype 3b-infectie en 100% (6/6) bij proefpersonen met genotype 3a-infectie. Eén proefpersoon met genotype 3b TN recidiveerde.

### *Algehele SVR12 van klinische studies bij niet eerder behandelde of eerder behandelde volwassen proefpersonen met of zonder cirrose*

Bij proefpersonen die niet eerder waren behandeld (TN) of die eerder voor de aanbevolen duur waren behandeld met combinaties van interferon, peginterferon, ribavirine en/of sofosbuvir (TE-PRS), bereikte 97,5% (1.395/1.431) algehele SVR12, terwijl 0,2% (3/1.431) on-treatment virologisch falen had en 0,9% (12/1.407) na behandeling recidiveerde.

Bij TN of TE-PRS proefpersonen met gecompenseerde cirrose die gedurende de aanbevolen duur waren behandeld, bereikte 97,1% (431/444) SVR12 (waarvan 97,7% [335/343] van de TN proefpersonen SVR12 bereikten), terwijl 0,2% (1/444) on-treatment virologisch falen had en 0,9% (4/434) na behandeling recidiveerde.

Bij TN proefpersonen zonder cirrose die voor de aanbevolen duur van 8 weken waren behandeld, bereikten 97,5% (749/768) SVR12, terwijl 0,1% (1/768) on-treatment virologisch falen had en 0,7% (5/755) na behandeling reciveerde.

Bij TE-PRS proefpersonen zonder cirrose die gedurende de aanbevolen duur waren behandeld, bereikte 98,2% (215/219) SVR12, terwijl 0,5% (1/219) on-treatment virologisch falen had en 1,4% (3/218) na behandeling reciveerde.

De aanwezigheid van hiv-1 co-infectie heeft geen invloed op de werkzaamheid. De SVR12 in TN of TE-PRS HCV/hiv-1 geco-infecteerde proefpersonen die gedurende 8 of 12 weken zijn behandeld (respectievelijk zonder cirrose en met gecompenseerde cirrose) was 98,2% (165/168) van ENDURANCE-1 en EXPEDITION-2. Een proefpersoon had on-treatment virologisch falen (0,6%, 1/168) en niemand recidiveerde (0%, 0/166).

### *Klinische studie bij proefpersonen die een lever- of niertransplantatie hebben ondergaan*

MAGELLAN-2 was een één-armig, open-label onderzoek met 100 volwassen proefpersonen die eerder een lever- of niertransplantatie hebben ondergaan en chronische HCV-infectie met genotypen 1-6 zonder cirrose hebben en die gedurende 12 weken Maviret toegediend kregen. Aan dit onderzoek namen proefpersonen deel die niet eerder zijn behandeld voor HCV of eerder zijn behandeld met combinaties van (peg) interferon, ribavirin en/of sofosbuvir, met uitzondering van GT3-geïnfecteerde proefpersonen die allen niet eerder behandeld waren.

Van de 100 behandelde proefpersonen was de mediane leeftijd 60 jaar (bereik: 39-78); 57% had HCV-genotype 1, 13% had HCV-genotype 2, 24% had HCV-genotype 3, 4% had HCV-genotype 4, 2% had HCV-genotype 6; 75% was man; 8% was negroïde; 66% was niet eerder behandeld voor HCV, niemand had cirrose en 80% had bij aanvang een fibrose stadium F0 of F1; 80% van de proefpersonen hadden een levertransplantatie en 20% hadden een niertransplantatie ondergaan. Gelijktijdige toediening van immunosuppressiva was toegestaan voor ciclosporine  $\leq$  100 mg/dag, tacrolimus, sirolimus, everolimus, azathioprine, mycofenolzuur, prednison en prednisolon.

De algehele SVR12 bij proefpersonen die een transplantatie hebben ondergaan was 98,0% (98/100). Er was één recidief en geen on-treatment virologisch falen.

#### Klinische studie bij proefpersonen met een nierfunctiestoornis

EXPEDITION-5 was een open-label studie bij 101 volwassen proefpersonen met HCV-infectie genotypen 1-6 zonder cirrose of met gecompenseerde cirrose en chronische nierziekte (CKD) stadium 3b, 4 of 5. De proefpersonen waren of niet eerder behandeld of eerder behandeld met combinaties van (peg) interferon, ribavirine en/of sofosbuvir en ontvingen Maviret volgens goedgekeurde behandelduur gedurende 8, 12 of 16 weken.

Van de 101 behandelde proefpersonen was de mediane leeftijd 58 jaar (bereik: 32-87); 53% had HCV-genotype 1, 27% had HCV-genotype 2, 15% had HCV-genotype 3, 4% had genotype 4; 59% was man; 73% was Kaukasisch; 80% was niet eerder behandeld voor HCV; 13% had cirrose en 65% had bij aanvang een fibrose stadium F0 of F1; 7% was CKD stadium 3b, 17% was CKD stadium 4 en 76% was CKD stadium 5 (allen ontvingen dialyse); 84% van de proefpersonen werden gedurende 8 weken behandeld, 13 proefpersonen werden gedurende 12 weken behandeld en 4 proefpersonen werden gedurende 16 weken behandeld.

De algehele SVR12 was 97% (98/101). Er was geen virologisch falen.

#### Duurzaamheid van aanhoudende virologische respons

In een langetermijn follow-uponderzoek (M13-576) behield 99,5% (374/376) van de volwassen proefpersonen die SVR12 hadden bereikt in eerdere klinische onderzoeken met Maviret de SVR tot aan hun laatste follow-upbezoek (mediane duur van: 35,5 maanden): 100%, 99,6% en 95,8% van de proefpersonen die respectievelijk 8, 12 en 16 weken behandeling met Maviret hadden gekregen. Van de 2 proefpersonen die de SVR niet aanhielden, ervoer er 1 een late terugval na 390 dagen na behandeling met Maviret, en de andere proefpersoon herinfectie met een ander HCV-genotype.

#### Ouderen

Aan de klinische studies met Maviret namen 328 patiënten van 65 jaar en ouder deel (13,8% van het totale aantal proefpersonen). De respons die in verschillende behandelingsgroepen is waargenomen voor patiënten  $\geq$  65 jaar was vergelijkbaar met die voor patiënten  $<$  65 jaar oud.

#### Pediatrische patiënten

DORA (Deel 1) was een open-label studie om de veiligheid en werkzaamheid te beoordelen bij adolescenten van 12 tot 18 jaar die 300 mg/120 mg (drie 100 mg/40 mg filmomhulde tabletten) Maviret ontvingen gedurende 8 of 16 weken. 47 proefpersonen namen deel aan DORA (Deel 1). De mediane leeftijd was 14 jaar (bereik: 12 tot 17); 79% had HCV-genotype 1; 6% had HCV-genotype 2; 9% had HCV-genotype 3; 6% had HCV-genotype 4; 55% was vrouw; 11% was negroïde; 77% was niet eerder behandeld voor HCV; 23% was eerder behandeld met interferon; 4% had een HIV co-infectie; geen van de proefpersonen had cirrose; het gemiddelde gewicht was 59 kg (bereik: 32 tot 109).

De algehele SVR12 was 100% (47/47). Geen enkele proefpersoon kreeg virologisch falen.

Raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van Maviret granulaat voor de klinische onderzoeksgegevens van DORA Deel 2 waarbij de veiligheid en werkzaamheid van Maviret granulaat

op basis van dosering op gewicht gedurende 8, 12 of 16 weken werd beoordeeld bij 80 kinderen van 3 tot 12 jaar.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetische eigenschappen van de bestanddelen van Maviret staan in tabel 11.

**Tabel 11: Farmacokinetische eigenschappen van de bestanddelen van Maviret bij gezonde volwassen proefpersonen**

	<b>Glecaprevir</b>	<b>Pibrentasvir</b>
<b>Absorptie</b>		
T <sub>max</sub> (u) <sup>a</sup>	5,0	5,0
Effect van maaltijd (t.o.v. nuchter) <sup>b</sup>	↑ 83-163%	↑ 40-53%
<b>Distributie</b>		
% Gebonden aan menselijke plasma-eiwitten	97,5	> 99,9
Bloed-plasmaratio	0,57	0,62
<b>Biotransformatie</b>		
Biotransformatie	secundair	geen
<b>Eliminatie</b>		
Belangrijkste eliminatieroute	Uitscheiding via gal	Uitscheiding via gal
t <sub>1/2</sub> (u) bij steady state	6 - 9	23 - 29
% dosis in urine uitgescheiden <sup>c</sup>	0,7	0
% dosis in feces uitgescheiden <sup>c</sup>	92,1 <sup>d</sup>	96,6
<b>Transport</b>		
Substraat van transporter	P-gp, BCRP en OATP1B1/3	P-gp en BCRP niet uitgesloten

a. Mediane T<sub>max</sub> na eenmalige dosis glecaprevir en pibrentasvir bij gezonde proefpersonen.

b. Gemiddelde systemische blootstelling met matig vetrijke tot zeer vetrijke maaltijden.

c. Toediening van eenmalige dosis [<sup>14</sup>C]glecaprevir of [<sup>14</sup>C]pibrentasvir in massabalansstudies.

d. Oxidatieve metabolieten of hun bijproducten vertegenwoordigden 26% van de radioactieve dosis. In het plasma werden geen metabolieten van glecaprevir gevonden.

Na 3 dagen monotherapie met alleen glecaprevir 300 mg per dag (N=6) of alleen pibrentasvir 120 mg per dag (N=8) was de geometrische gemiddelde AUC<sub>24</sub> in patiënten met chronische hepatitis C-infectie zonder cirrose 13.600 ng·u/ml voor glecaprevir en 459 ng·u/ml voor pibrentasvir. Schatting van de farmacokinetische parameters door middel van populatiefarmacokinetische modellen had een inherente onzekerheid welke werd veroorzaakt door non-lineariteit van de dosis en kruisinteractie tussen glecaprevir en pibrentasvir. Op basis van populatiefarmacokinetische modellen voor Maviret bij chronische hepatitis C-patiënten was bij proefpersonen zonder cirrose (N=1804) voor glecaprevir en pibrentasvir de steady-state-AUC<sub>24</sub> respectievelijk 4.800 en 1430 ng·u/ml, en bij proefpersonen met cirrose (N=280) respectievelijk 10.500 en 1.530 ng·u/ml. Ten opzichte van gezonde vrijwilligers (N=230) was de populatieschatting van de AUC<sub>24, ss</sub> vergelijkbaar (10% verschil) voor glecaprevir en 34% lager voor pibrentasvir in met HCV geïnfecteerde proefpersonen zonder cirrose.

### Lineariteit/non-lineariteit

De AUC van glecaprevir nam meer dan dosisproportioneel toe (1.200 mg QD had een factor 516 hogere blootstelling dan 200 mg QD) wat verband kan hebben met de saturatie van de opname- en effluxtransporters.

De AUC van pibrentasvir nam meer dan dosisproportioneel toe bij doses tot 120 mg (blootstelling was met meer dan een factor 10 toegenomen bij 120 mg QD in vergelijking met 30 mg QD), maar



vertoonde bij doses  $\geq 120$  mg een lineaire farmacokinetiek. De non-lineaire blootstellingstoename bij doses  $< 120$  mg kan verband hebben met de saturatie van effluxtransporters.

De biologische beschikbaarheid van pibrentasvir bij gelijktijdige toediening met glecaprevir is een factor 3 hoger dan van pibrentasvir alleen. Glecaprevir wordt in mindere mate beïnvloed door gelijktijdige toediening met pibrentasvir.

#### Farmacokinetiek bij speciale populaties

##### *Ras/ethniciteit*

Er is geen dosisaanpassing nodig voor Maviret op basis van ras of ethniciteit.

##### *Geslacht/gewicht*

Er is geen dosisaanpassing nodig voor Maviret op basis van geslacht of lichaamsgewicht  $>45$  kg.

##### *Ouderen*

Bij oudere patiënten is dosisaanpassing van Maviret niet noodzakelijk. Populatiefarmacokinetische analyse bij met HCV geïnfecteerde proefpersonen liet zien dat binnen het geanalyseerde leeftijdsbereik (12-88 jaar) leeftijd geen klinisch relevant effect had op de blootstelling aan glecaprevir of pibrentasvir.

##### *Pediatrische patiënten*

Bij kinderen van 12 jaar en ouder of met een gewicht van minstens 45 kg is dosisaanpassing van Maviret niet noodzakelijk. Blootstellingen aan glecaprevir en pibrentasvir in adolescenten van 12 tot 18 jaar waren vergelijkbaar met die aan volwassenen in fase 2/3-studies.

Maviret is beschikbaar als granulaat voor kinderen van 3 tot 12 jaar en met een gewicht van 12 tot 45 kg. De dosering wordt bepaald op basis van het lichaamsgewicht. Kinderen met een gewicht vanaf 45 kg moeten Maviret als tablet gebruiken. Omdat de preparaten verschillende farmacokinetische profielen hebben, zijn de tabletten en het omhulde granulaat niet onderling uitwisselbaar.

De farmacokinetiek van glecaprevir en pibrentasvir is niet vastgesteld bij kinderen  $< 3$  jaar of met een gewicht minder dan 12 kg.

##### *Nierfunctiestoornis*

De AUC van glecaprevir en pibrentasvir nam  $\leq 56\%$  toe bij niet met HCV geïnfecteerde proefpersonen met een lichte, matige, ernstige of eindstadium nierfunctiestoornis die niet werden gedialyseerd in vergelijking met proefpersonen met een normale nierfunctie. De AUC's van glecaprevir en pibrentasvir waren bij van dialyse afhankelijke, niet met HCV geïnfecteerde proefpersonen met en zonder dialyse vergelijkbaar ( $\leq 18\%$  verschil). Bij populatiefarmacokinetische analyse van met HCV geïnfecteerde proefpersonen werd in vergelijking met proefpersonen met een normale nierfunctie een AUC-verhoging van 86% voor glecaprevir en 54% voor pibrentasvir waargenomen voor proefpersonen met nierziekte in het eindstadium, met of zonder dialyse. Grotere toename kan worden verwacht wanneer ongebonden concentraties worden overwogen.

In zijn algemeenheid waren de veranderingen in blootstelling aan Maviret bij met HCV geïnfecteerde proefpersonen met een nierfunctiestoornis met of zonder dialyse niet klinisch significant.

##### *Leverfunctiestoornis*

Bij de klinische dosis was de AUC van glecaprevir in vergelijking met niet met HCV geïnfecteerde proefpersonen met een normale leverfunctie 33% hoger bij proefpersonen met Child-Pugh A, 100% hoger bij proefpersonen met Child-Pugh B, en een factor 11 hoger bij proefpersonen met Child-Pugh C. De AUC van pibrentasvir was bij proefpersonen met Child-Pugh A vergelijkbaar, bij proefpersonen met Child-Pugh B 26% hoger en bij proefpersonen met Child-Pugh C 114% hoger. Grotere toename kan worden verwacht wanneer ongebonden concentraties worden overwogen.

Populatiefarmacokinetische analyse liet zien dat na toediening van Maviret bij met HCV geïnfecteerde proefpersonen met gecompenseerde cirrose, de blootstelling aan glecaprevir ongeveer 2 maal verhoogd was en de blootstelling aan pibrentasvir vergelijkbaar was met niet-cirrotische, met HCV geïnfecteerde proefpersonen. Het mechanisme voor de verschillen in blootstelling aan glecaprevir in chronische hepatitis C-patiënten met of zonder cirrose is niet bekend.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Glecaprevir en pibrentasvir waren niet genotoxisch in een reeks *in-vitro* of *in-vivo* uitgevoerde onderzoeken, waaronder een bacteriële mutageniteitstest, een test op chromosomale afwijkingen in humane lymfocytten uit perifere bloed en *in-vivo* micronucleustests bij knaagdieren. Er zijn geen carcinogeniteitsstudies met glecaprevir en pibrentasvir verricht.

Er is bij knaagdieren tot de hoogste onderzochte dosis geen effect op de paring, fertiliteit van vrouwtjes- of mannetjesdieren, of de vroege embryonale ontwikkeling waargenomen. De systemische blootstelling (AUC) aan glecaprevir en pibrentasvir was ongeveer 63 respectievelijk 102 maal hoger dan de blootstelling bij mensen in de aanbevolen dosering.

Bij dierreproductieonderzoek werden geen ongunstige effecten op de ontwikkeling waargenomen als de bestanddelen van Maviret afzonderlijk werden toegediend tijdens de organogenese bij blootstelling tot 53 maal (ratten; glecaprevir) of 51 maal en 1,5 maal (muizen respectievelijk konijnen; pibrentasvir) de blootstelling bij mensen bij de aanbevolen dosis Maviret. Vanwege maternale toxiciteit (anorexia, lager lichaamsgewicht en verminderde toename van het lichaamsgewicht) met enige embryofetale toxiciteit (toename van het postimplantatieverlies en aantal resorpties en vermindering van het gemiddelde foetale lichaamsgewicht) kon glecaprevir bij konijnen niet worden beoordeeld bij klinische blootstellingen. Er waren met beide stoffen geen effecten op de ontwikkeling bij knaagdieren in peri-/postnatale ontwikkelingsstudies waarin de maternale systemische blootstelling (AUC) aan glecaprevir en pibrentasvir ongeveer 47 respectievelijk 74 maal de blootstelling was bij mensen in de aanbevolen dosering. Onveranderd glecaprevir was de overheersende component in de melk van zogende ratten, zonder dat dit effect had op de gezoogde jongen. Pibrentasvir was de enige component in de melk van zogende ratten, zonder dat dit effect had op de gezoogde jongen.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

#### Tabletkern

Copovidon (Type K 28)  
Vitamine E (tocoferol) polyethyleenglycolsuccinaat  
Silicium, colloïdaal watervrij  
Propyleenglycolmonocaprylaat (Type II)  
Croscarmellose natrium  
Natriumstearylfumaraat

#### Filmomhulling

Hypromellose 2910 (E464)  
Lactosemonohydraat  
Titaandioxide  
Macrogol 3350  
IJzeroxide rood (E172)

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

5 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

PVC/PE/PCTFE aluminiumfolie blisterverpakkingen.

Verpakking met 84 (4 kartonnen doosjes met 21 tabletten) filmomhulde tabletten.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Duitsland

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/17/1213/001

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 juli 2017

Datum van laatste verlenging: 22 maart 2022

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Maviret 50 mg/20 mg omhuld granulaat in sachet

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk sachet bevat 50 mg glecaprevir en 20 mg pibrentasvir.

### Hulpstoffen met bekend effect

Elk sachet met omhuld granulaat bevat 26 mg lactose (als monohydraat) en 4 mg propyleenglycol.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Omhuld granulaat  
Roze en geel granulaat.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Maviret omhuld granulaat is geïndiceerd voor de behandeling van chronische infectie met het hepatitis C-virus (HCV) bij kinderen vanaf 3 jaar (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.1).

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Maviret moet worden gestart en gecontroleerd door een arts die ervaren is in de behandeling van patiënten met een HCV-infectie.

#### Dosering

*Kinderen van 3 jaar tot 12 jaar en een gewicht van 12 kg tot 45 kg*

De aanbevolen behandelduur met Maviret voor met HCV-genotype 1, 2, 3, 4, 5 of 6 geïnfecteerde patiënten met gecompenseerde leverziekte (met of zonder cirrose) staat in tabel 1 en tabel 2. Het aantal sachets en de dosering op basis van lichaamsgewicht voor kinderen staan in tabel 3. De sachets moeten tegelijk eenmaal daags worden ingenomen met voedsel.

**Tabel 1: Aanbevolen behandelduur met Maviret voor patiënten zonder voorafgaande HCV-behandeling**

Genotype	Aanbevolen behandelduur	
	Geen cirrose	Cirrose
GT 1, 2, 3, 4, 5, 6	8 weken	8 weken

**Tabel 2: Aanbevolen behandelduur met Maviret voor patiënten bij wie eerdere behandeling met pegIFN + ribavirine +/- sofosbuvir, of sofosbuvir + ribavirine heeft gefaald**

Genotype	Aanbevolen behandelduur
----------	-------------------------

	<b>Geen cirrose</b>	<b>Cirrose</b>
GT 1, 2, 4-6	8 weken	12 weken
GT 3	16 weken	16 weken

Bij patiënten bij wie eerdere behandeling met een NS3/4A- en/of een NS5A-remmer heeft gefaald, zie rubriek 4.4.

**Tabel 3: Aanbevolen dosering dosis voor kinderen van 3 tot 12 jaar**

<b>Gewicht van het kind (kg)</b>	<b>Aantal sachets eenmaal daags (glecaprevir + pibrentasvir)</b>
≥12 tot < 20 kg	3 sachets (150 mg + 60 mg)
≥ 20 tot < 30 kg	4 sachets (200 mg + 80 mg)
≥ 30 tot < 45 kg	5 sachets (250 mg + 100 mg)

Bij kinderen die 45 kg of meer wegen, moet de volwassen dosering van Maviret tabletten worden gebruikt. Raadpleeg de Samenvatting van de Productkenmerken van Maviret filmomhulde tabletten voor doseringsinstructies.

#### *Gemiste dosis*

Als er een dosis Maviret is overgeslagen, kan de voorgeschreven dosis binnen 18 uur na het gebruikelijke tijdstip alsnog worden ingenomen. Als er meer dan 18 uur zijn verstreken sinds het gebruikelijke tijdstip waarop Maviret wordt ingenomen, mag de overgeslagen dosis **niet** meer worden ingenomen en moet de patiënt de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip innemen. Patiënten moeten de instructie krijgen geen dubbele dosis in te nemen.

Als de patiënt binnen 3 uur na inname braakt, moet nog een dosis Maviret worden ingenomen. Als de patiënt meer dan 3 uur na inname braakt, is een extra dosis Maviret niet nodig.

#### *Nierfunctiestoornis*

Er is geen dosisaanpassing van Maviret nodig voor patiënten met een nierfunctiestoornis, ongeacht de mate daarvan, inclusief patiënten die dialyse krijgen (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

#### *Leverfunctiestoornis*

Er is geen dosisaanpassing van Maviret nodig voor patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (Child-Pugh A). Maviret wordt niet aanbevolen bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B) en is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C) (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

#### *Patiënten die een lever- of niertransplantatie hebben ondergaan*

Een behandelduur van 12 weken werd beoordeeld en is aanbevolen bij patiënten die een lever- of niertransplantatie hebben ondergaan met of zonder cirrose (zie rubriek 5.1). Een behandelduur van 16 weken moet worden overwogen bij met genotype 3 geïnfecteerde patiënten die reeds eerder zijn behandeld met peg-IFN + ribavirine +/- sofosbuvir, of sofosbuvir + ribavirine.

#### *Patiënten met een gelijktijdige infectie met hiv-1*

Volg de doseringsaanbevelingen in tabel 1 en 2. Voor doseringsaanbevelingen met middelen tegen het hiv-virus, zie rubriek 4.5.

#### *Pediatrische patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Maviret bij kinderen jonger dan 3 jaar of met een gewicht minder dan 12 kg zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Kinderen die 45 kg of meer wegen, dienen de tabletvorm te gebruiken. Omdat de preparaten verschillende farmacokinetische profielen

hebben, zijn de tabletten en het omhulde granulaat niet onderling uitwisselbaar. Daarom is een volledige behandeling met hetzelfde preparaat vereist (zie rubriek 5.2).

### Wijze van toediening

#### Oraal gebruik

- Patiënten moeten de instructie krijgen om de aanbevolen dosis Maviret eenmaal daags met voedsel in te nemen.
- Het granulaat voor de totale dagelijkse dosis (de gehele inhoud van het vereiste aantal sachets, roze en geel granulaat) moet over een kleine hoeveelheid zacht voedsel, met laag watergehalte, worden gestrooid die aan een lepel blijft plakken en doorgeslikt kan worden zonder te kauwen (bijvoorbeeld pindakaas, hazelnootpasta, zachte kaas/roomkaas, dikke jam of Griekse yoghurt).
- Vloeistoffen of voedsel die van een lepel afdruipen of afglijden, mogen niet worden gebruikt, omdat het geneesmiddel dan snel kan oplossen en minder werkzaam wordt.
- Het mengsel van voedsel en granulaat moet onmiddellijk worden doorgeslikt. Het granulaat mag niet worden geplet of gekauwd.
- Maviret granulaat mag niet worden toegediend via enterale voedingssondes.

#### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C) (zie rubrieken 4.2, 4.4 en 5.2).

Gelijktijdig gebruik met atazanavir bevattende middelen, atorvastatine, simvastatine, dabigatranetexilaat, producten die ethinylestradiol bevatten, sterke P-gp- en CYP3A-inductoren (bijvoorbeeld rifampicine, carbamazepine, sint-janskruid (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, fenytoïne en primidon) (zie rubriek 4.5).

#### **4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

##### Hepatitis B-virusreactivatie

Gevalen van reactivatie van het hepatitis B-virus (HBV), waarvan enkele fataal, zijn gemeld gedurende of na behandeling met direct werkende antivirale middelen. Voorafgaand aan de behandeling dienen alle patiënten op HBV gescreend te worden. Patiënten met een HBV/HCV-co-infectie lopen risico op HBV-activatie en dienen daarom gecontroleerd en behandeld te worden volgens de huidige klinische richtlijnen.

##### Leverfunctiestoornis

Maviret wordt niet aanbevolen bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis (Child-Pugh B) en is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (Child-Pugh C) (zie rubrieken 4.2, 4.3 en 5.2).

##### Patiënten bij wie eerdere behandeling met een NS3/4A- en/of een NS5A-remmer heeft gefaald

In de studies MAGELLAN-1 en B16-439 werden met genotype 1 geïnfecteerde patiënten (en een zeer beperkt aantal patiënten met genotype 4-infectie) bestudeerd bij wie eerdere behandeling heeft gefaald op regimes die resistentie kunnen veroorzaken tegen glecaprevir/pibrentasvir (rubriek 5.1). Het risico op falen was, zoals verwacht, het hoogst bij degenen die aan beide klassen waren blootgesteld. Een resistentiealgoritme dat het risico op falen op grond van resistentie bij aanvang van de behandeling kan voorspellen, is nog niet vastgesteld. Een accumulatie van resistentie tegen twee klassen was een algemene bevinding bij patiënten bij wie herbehandeling met glecaprevir/pibrentasvir in MAGELLAN-1 heeft gefaald. Er zijn geen herbehandelingsdata beschikbaar voor patiënten met

genotype 2-, 3-, 5- of 6-infectie. Maviret wordt niet aanbevolen voor de herbehandeling van patiënten die eerder zijn blootgesteld aan NS3/4A- en/of NS5A-remmers.

### Geneesmiddeleninteracties

Gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen met sommige geneesmiddelen, zoals weergegeven in rubriek 4.5.

### Gebruik bij diabetespatiënten

Na start van een HCV-behandeling met direct werkende antivirale middelen kan bij diabetici een verbetering van de bloedsuikerregulatie optreden, wat mogelijk leidt tot symptomatische hypoglykemie. De bloedsuikerspiegels van diabetespatiënten die beginnen met een behandeling met direct werkende antivirale middelen, moeten nauwlettend in de gaten worden gehouden, vooral tijdens de eerste drie maanden, en indien nodig moet de diabetesmedicatie worden aangepast. Wanneer een behandeling met direct werkende antivirale middelen wordt gestart, moet de arts die verantwoordelijk is voor de diabeteszorg van de patiënt, worden geïnformeerd.

### Lactose

Maviret granulaat bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie mogen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

### Propyleenglycol

Dit geneesmiddel bevat 4 mg propyleenglycol in elk sachet.

### Natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per sachet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

### Mogelijke effecten van Maviret op andere geneesmiddelen

Glecaprevir en pibrentasvir zijn remmers van P-glycoproteïne (P-gp), borstkankerresistentie-eiwit (breast cancer resistance protein; BCRP) en organisch aniontransporterend polypeptide (OATP) 1B1/3. Gelijktijdige toediening met Maviret kan de plasmaconcentraties verhogen van geneesmiddelen die substraten zijn van P-gp (bijvoorbeeld dabigatranetexilaat, digoxine), BCRP (bijvoorbeeld rosuvastatine) of OATP1B1/3 (bijvoorbeeld atorvastatine, lovastatine, pravastatine, rosuvastatine, simvastatine). Zie tabel 4 voor specifieke aanbevelingen over interacties met gevoelige substraten van P-gp, BCRP en OATP1B1/3. Voor andere P-gp-, BCRP-, of OATP1B1/3-substraten kan dosisaanpassing nodig zijn.

Glecaprevir en pibrentasvir zijn zwakke remmers van cytochroom-P450 (CYP) 3A en uridineglucuronosyltransferase (UGT) 1A1 *in vivo*. Klinisch significante toenames in blootstelling zijn niet waargenomen voor gevoelige substraten van CYP3A (midazolam, felodipine) of UGT1A1 (raltegravir) wanneer deze met Maviret worden toegediend.

Zowel glecaprevir als pibrentasvir remt de galzoutexportpomp (BSEP) *in vitro*.

Significante remming van CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A6, UGT1A9, UGT1A4, UGT2B7, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 of MATE2K wordt niet verwacht.

## Patiënten behandeld met vitamine K-antagonisten

Het nauwgezet controleren van de International Normalised Ratio (INR)-waarden wordt aanbevolen, omdat de leverfunctie kan veranderen tijdens de behandeling met Maviret.

## Mogelijke effecten van andere geneesmiddelen op Maviret

### *Gebruik met sterke P-gp-/CYP3A-inductoren*

Geneesmiddelen die sterke P-gp-/CYP3A-inductoren zijn (bijv. rifampicine, carbamazepine, sint-janskruid (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, fenytoïne en primidon), kunnen de plasmaconcentraties van glecaprevir of pibrentasvir significant verlagen en kunnen leiden tot een verminderd therapeutisch effect van Maviret of verlies van virologische respons. Gelijktijdige toediening van dit type geneesmiddelen met Maviret is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).

Gelijktijdige toediening van geneesmiddelen die matige P-gp-/CYP3A-inductoren zijn, kan de plasmaconcentraties van glecaprevir en pibrentasvir verlagen (bijv. oxcarbazepine, eslicarbazepine, lumacaftor, crizotinib). Gelijktijdige toediening van matige inductoren wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Glecaprevir en pibrentasvir zijn substraten van de effluxtransporters P-gp en/of BCRP. Glecaprevir is ook een substraat van de hepatische opnametransporter OATP1B1/3. Gelijktijdige toediening van Maviret met geneesmiddelen die P-gp en BCRP remmen (bijv. ciclosporine, cobicistat, dronedaron, itraconazol, ketoconazol, ritonavir) kan de eliminatie van glecaprevir of pibrentasvir vertragen en daardoor de plasmablootstelling van de antivirale middelen verhogen. Geneesmiddelen die OATP1B1/3 remmen (bijv. elvitegravir, ciclosporine, darunavir, lopinavir), verhogen de systemische concentraties van glecaprevir.

## Vastgestelde en andere mogelijke geneesmiddeleninteracties

In tabel 4 staat het least squares mean ratio-effect (90%-betrouwbaarheidsinterval) op de concentratie van Maviret en enkele veelvoorkomende gelijktijdig toegediende geneesmiddelen. De richting van de pijl geeft de richting aan van de verandering in blootstelling ( $C_{max}$ , AUC en  $C_{min}$ ) aan glecaprevir, pibrentasvir en het gelijktijdig toegediende geneesmiddel ( $\uparrow$  = toename (meer dan 25%),  $\downarrow$  = afname (meer dan 20%),  $\leftrightarrow$  = geen verandering (gelijk aan of minder dan 20% afname of 25% toename). Dit is geen volledige lijst. Alle interactiestudies werden uitgevoerd bij volwassenen.

**Tabel 4: Interacties tussen Maviret en andere geneesmiddelen**

Geneesmiddel per therapeutisch gebied/mogelijk interactiemechanisme	Effect op concentraties geneesmiddelen	$C_{max}$	AUC	$C_{min}$	Klinische opmerkingen
<b>ANGIOTENSINE-II-RECEPTORBLOKKERS</b>					
Losartan 50 mg enkelvoudige dosis	$\uparrow$ losartan	2,51 (2,00; 3,15)	1,56 (1,28; 1,89)	--	Geen dosisaanpassing nodig.
	$\uparrow$ losartan-carboxylzuur	2,18 (1,88; 2,53)	$\leftrightarrow$	--	
Valsartan 80 mg enkelvoudige dosis  (Remming van OATP1B1/3)	$\uparrow$ valsartan	1,36 (1,17; 1,58)	1,31 (1,16; 1,49)	--	Geen dosisaanpassing nodig.



<b>ANTIARITMICA</b>					
Digoxine 0,5 mg enkelvoudige dosis  (Remming van P-gp)	↑ digoxine	1,72 (1,45; 2,04)	1,48 (1,40; 1,57)	--	Voorzichtigheid en monitoring van de therapeutische concentratie van digoxine worden aanbevolen.
<b>ANTICOAGULANTIA</b>					
Dabigatranetexilaat 150 mg enkelvoudige dosis  (Remming van P-gp)	↑ dabigatran	2,05 (1,72; 2,44)	2,38 (2,11; 2,70)	--	Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
<b>ANTICONVULSIVA</b>					
Carbamazepine 200 mg tweemaal daags  (Inductie van P-gp/CYP3A)	↓ glecaprevir	0,33 (0,27; 0,41)	0,34 (0,28; 0,40)	--	Gelijktijdige toediening kan leiden tot verminderd therapeutisch effect van Maviret en is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
	↓ pibrentasvir	0,50 (0,42; 0,59)	0,49 (0,43; 0,55)	--	
Fenytoïne, fenobarbital, primidon	Niet onderzocht. Verwachting: ↓ glecaprevir en ↓ pibrentasvir				
<b>ANTIMYCOBACTERIËLE MIDDELEN</b>					
Rifampicine 600 mg enkelvoudige dosis  (Remming van OATP1B1/3)	↑ glecaprevir	6,52 (5,06; 8,41)	8,55 (7,01; 10,4)	--	Gelijktijdig gebruik is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Rifampicine 600 mg eenmaal daags <sup>a</sup>  (Inductie van P-gp/BCRP/CYP3A)	↓ glecaprevir	0,14 (0,11; 0,19)	0,12 (0,09; 0,15)	--	
	↓ pibrentasvir	0,17 (0,14; 0,20)	0,13 (0,11; 0,15)	--	
<b>PRODUCTEN MET ETHINYLESTRADIOL</b>					
Ethinylestradiol (EE)/norgestimaat 35 µg/250 µg eenmaal daags	↑ EE	1,31 (1,24; 1,38)	1,28 (1,23; 1,32)	1,38 (1,25; 1,52)	Gelijktijdige toediening van Maviret met producten met ethinylestradiol is gecontra-indiceerd vanwege het risico op ALAT-verhogingen (zie rubriek 4.3). Geen dosisaanpassing nodig bij levonorgestrel, norethindron of norgestimaat als anticonceptief progestageen.
	↑ norelgestromine	↔	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 eenmaal daags	↑ 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>KRUIDENGENEESMIDDELEN</b>					
Sint-janskruid ( <i>Hypericum perforatum</i> )  (Inductie van P-gp/CYP3A)	Niet onderzocht. Verwachting: ↓ glecaprevir en ↓ pibrentasvir				Gelijktijdige toediening kan leiden tot verminderd therapeutisch effect van Maviret en is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
<b>HIV-ANTIVIRALE MIDDELEN</b>					
Atazanavir + ritonavir 300/100 mg eenmaal daags <sup>b</sup>	↑ glecaprevir	≥ 4,06 (3,15; 5,23)	≥ 6,53 (5,24; 8,14)	≥ 14,3 (9,85; 20,7)	Gelijktijdige toediening met atazanavir is gecontra-indiceerd vanwege het risico op ALAT-verhogingen (zie rubriek 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 eenmaal daags	↑ glecaprevir	3,09 (2,26; 4,20)	4,97 (3,62; 6,84)	8,24 (4,40; 15,4)	Gelijktijdige toediening met darunavir wordt niet aanbevolen.
	↔ pibrentasvir	↔	↔	1,66 (1,25; 2,21)	
Efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxilfumaraat 600/200/300 mg eenmaal daags	↑ tenofovir	↔	1,29 (1,23; 1,35)	1,38 (1,31; 1,46)	Gelijktijdige toediening met efavirenz kan leiden tot een verminderd therapeutisch effect van Maviret en wordt niet aanbevolen. Er worden geen klinisch significante interacties met tenofoviridisoproxilfumaraat verwacht.
	Het effect van efavirenz/emtricitabine/tenofoviridisoproxilfumaraat op glecaprevir en pibrentasvir is niet direct in deze studie gekwantificeerd, maar de blootstelling aan glecaprevir en pibrentasvir was aanzienlijk lager dan in historische controles.				
Elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir-alafenamide  (P-gp-, BCRP- en OATP-remming door cobicistat, OATP-remming door elvitegravir)	↔ tenofovir	↔	↔	↔	Geen dosisaanpassing nodig.
	↑ 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 tweemaal daags	↑ glecaprevir	2,55 (1,84; 3,52)	4,38 (3,02; 6,36)	18,6 (10,4; 33,5)	Gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen.
	↑ pibrentasvir	1,40 (1,17; 1,67)	2,46 (2,07; 2,92)	5,24 (4,18; 6,58)	
Raltegravir 400 mg tweemaal daags  (Remming van UGT1A1)	↑ raltegravir	1,34 (0,89; 1,98)	1,47 (1,15; 1,87)	2,64 (1,42; 4,91)	Geen dosisaanpassing nodig.
<b>HCV-ANTIVIRALE MIDDELEN</b>					
Sofosbuvir	↑ sofosbuvir	1,66	2,25	--	

400 mg enkelvoudige dosis  (P-gp-/BCRP-remming)		(1,23; 2,22)	(1,86; 2,72)		Geen dosisaanpassing nodig.
	↑ GS-331007	↔	↔	1,85 (1,67; 2,04)	
	↔ glecaprevir	↔	↔	↔	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	↔	
<b>HMG-CoA-REDUCTASEREMMERS</b>					
Atorvastatine 10 mg eenmaal daags  (Remming van OATP1B1/3, P-gp, BCRP, CYP3A)	↑ atorvastatine	22,0 (16,4; 29,5)	8,28 (6,06; 11,3)	--	Gelijktijdige toediening met atorvastatine en simvastatine is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).
Simvastatine 5 mg eenmaal daags  (Remming van OATP1B1/3, P-gp, BCRP)	↑ simvastatine	1,99 (1,60; 2,48)	2,32 (1,93; 2,79)	--	
	↑ simvastatinezuur	10,7 (7,88; 14,6)	4,48 (3,11; 6,46)	--	
Lovastatine 10 mg eenmaal daags  (Remming van OATP1B1/3, P-gp, BCRP)	↑ lovastatine	↔	1,70 (1,40; 2,06)	--	Gelijktijdige toediening wordt niet aanbevolen. Bij gebruik mag de dosis lovastatine niet hoger zijn dan 20 mg/dag en moeten patiënten worden gecontroleerd.
	↑ lovastatinezuur	5,73 (4,65; 7,07)	4,10 (3,45; 4,87)	--	
Pravastatine 10 mg eenmaal daags  (Remming van OATP1B1/3)	↑ pravastatine	2,23 (1,87; 2,65)	2,30 (1,91; 2,76)	--	Voorzichtigheid wordt aanbevolen. De dosis pravastatine mag niet hoger zijn dan 20 mg per dag en de dosis rosuvastatine mag niet hoger zijn dan 5 mg per dag.
Rosuvastatine 5 mg eenmaal daags  (Remming van OATP1B1/3, BCRP)	↑ rosuvastatine	5,62 (4,80; 6,59)	2,15 (1,88; 2,46)	--	
Fluvastatine, pitavastatine	Niet onderzocht. Verwachting: ↑ fluvastatine en ↑ pitavastatine				Interacties met fluvastatine en pitavastatine zijn waarschijnlijk en bij de combinatie is voorzichtigheid geboden. Een lage dosis van de statine wordt aanbevolen bij de start van de DAA-behandeling.
<b>IMMUNOSUPPRESSIVA</b>					

Ciclosporine 100 mg enkelvoudige dosis	↑ glecaprevi r <sup>c</sup>	1,30 (0,95; 1,78)	1,37 (1,13; 1,66)	1,34 (1,12; 1,60)	Maviret wordt niet aanbevolen voor toepassing bij patiënten die stabiele doses ciclosporine > 100 mg per dag nodig hebben. Indien de combinatie onvermijdbaar is, kan het gebruik met nauwlettende klinische monitoring worden overwogen als het voordeel opweegt tegen het risico.
	↑ pibrentasv ir	↔	↔	1,26 (1,15; 1,37)	
Ciclosporine 400 mg enkelvoudige dosis	↑ glecaprevi r	4,51 (3,63; 6,05)	5,08 (4,11; 6,29)	--	
	↑ pibrentasv ir	↔	1,93 (1,78; 2,09)	--	
Tacrolimus 1 mg enkelvoudige dosis  (CYP3A4- en P-gp- remming)	↑ tacrolimus	1,50 (1,24; 1,82)	1,45 (1,24; 1,70)	--	
	↔ glecaprev ir	↔	↔	↔	
	↔ pibrentas vir	↔	↔	↔	
<b>PROTONPOMP REMMERS</b>					
Omeprazol 20 mg eenmaal daags  (Verhoogt maag- pH-waarde)	↓ glecaprevi r	0,78 (0,60; 1,00)	0,71 (0,58; 0,86)	--	Geen dosisaanpassing nodig.
	↔ pibrentas vir	↔	↔	--	
Omeprazol 40 mg eenmaal daags (1 uur voor ontbijt)	↓ glecaprevi r	0,36 (0,21; 0,59)	0,49 (0,35; 0,68)	--	
	↔ pibrentas vir	↔	↔	--	
Omeprazol 40 mg eenmaal daags ('s avonds zonder voedsel)	↓ glecaprevi r	0,54 (0,44; 0,65)	0,51 (0,45; 0,59)	--	
	↔ pibrentas vir	↔	↔	--	

<b>VITAMINE K-ANTAGONISTEN</b>		
Vitamine K-antagonisten	Niet onderzocht.	Nauwgezet controleren van de INR wordt aanbevolen bij alle vitamine K-antagonisten. Dit in verband met veranderingen in de leverfunctie die ontstaan tijdens behandeling met Maviret.

DAA = direct werkend antiviraal middel

- Effect van rifampicine op glecaprevir en pibrentasvir 24 uur na laatste dosis rifampicine.
- Er is een effect van atazanavir en ritonavir op de eerste dosis glecaprevir en pibrentasvir gemeld.
- Met HCV geïnfecteerde transplantatiepatiënten die per dag een mediane dosis van 100 mg ciclosporine kregen, hadden tot een factor 2,4 verhoogde blootstellingen van glecaprevir ten opzichte van degenen die geen ciclosporine kregen.

Additionele geneesmiddeleninteractiestudies werden uitgevoerd met de volgende geneesmiddelen en deze toonden geen klinisch significante interacties tussen Maviret en: abacavir, amlodipine, buprenorfine, cafeïne, dextromethorfan, dolutegravir, emtricitabine, felodipine, lamivudine, lamotrigine, methadon, midazolam, naloxon, norethindron of andere anticonceptiva met alleen progestine, rilpivirine, tenofovirafenamide en tolbutamide.

#### **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens (minder dan 300 zwangerschapsuitkomsten) over het gebruik van glecaprevir of pibrentasvir bij zwangere vrouwen.

De resultaten van onderzoek bij ratten/muizen met glecaprevir of pibrentasvir duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit. Maternale toxiciteit in samenhang met embryofoetaal verlies is waargenomen bij konijnen met glecaprevir, waardoor glecaprevir niet bij klinische blootstellingen bij deze diersoort kon worden beoordeeld (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg wordt gebruik van Maviret tijdens de zwangerschap niet aanbevolen.

##### Borstvoeding

Het is niet bekend of glecaprevir of pibrentasvir in de moedermelk wordt uitgescheiden. Uit beschikbare farmacokinetische gegevens bij dieren blijkt dat glecaprevir en pibrentasvir in melk worden uitgescheiden (zie rubriek 5.3 voor bijzonderheden). Risico voor zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Maviret moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

##### Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van glecaprevir en/of pibrentasvir op de vruchtbaarheid bij mensen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op schadelijke effecten van glecaprevir of pibrentasvir op de vruchtbaarheid bij blootstellingen die hoger zijn dan de blootstelling bij mensen in de aanbevolen dosering (zie rubriek 5.3).

#### 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Maviret heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

##### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In gepoolde klinische fase 2- en fase 3-studies bij met Maviret behandelde volwassen proefpersonen die waren geïnfecteerd met HCV-genotype 1, 2, 3, 4, 5 of 6, waren de meest gemelde bijwerkingen (incidentie  $\geq 10\%$ ) hoofdpijn en vermoeidheid. Minder dan 0,1% van de met Maviret behandelde proefpersonen had ernstige bijwerkingen (transiënte ischemisch aanval (TIA)). Het percentage van de met Maviret behandelde proefpersonen dat wegens bijwerkingen permanent met de behandeling stopte, was 0,1%.

##### Lijst met bijwerkingen in tabelvorm

De volgende bijwerkingen werden vastgesteld in fase 2- en fase 3-registratiestudies of na het in de handel brengen, bij met HCV geïnfecteerde volwassenen met of zonder cirrose die gedurende 8, 12 of 16 weken werden behandeld met Maviret. De bijwerkingen worden hierna genoemd per systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties worden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) of niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

**Tabel 5: Bij Maviret vastgestelde bijwerkingen**

Frequentie	Bijwerkingen
<i>Immuunsysteemaandoeningen</i>	
Soms	angio-oedeem
<i>Zenuwstelselaandoeningen</i>	
Zeer vaak	hoofdpijn
<i>Maagdarmstelselaandoeningen</i>	
Vaak	diarree, misselijkheid
<i>Huid- en onderhuidaandoeningen</i>	
Niet bekend	pruritus
<i>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</i>	
Zeer vaak	vermoeidheid
Vaak	asthenie
<i>Onderzoeken</i>	
Vaak	verhoging van het totale bilirubine

##### Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

###### *Bijwerkingen bij proefpersonen met een ernstige nierfunctiestoornis onder wie patiënten die gedialyseerd worden*

De veiligheid van Maviret bij proefpersonen met een chronische nierziekte (inclusief proefpersonen die gedialyseerd worden) en chronische HCV-infectie met genotype 1, 2, 3, 4, 5 of 6 met gecompenseerde leverziekte (met of zonder cirrose) is bij EXPEDITION-4 (n=104) en EXPEDITION-5 (n=101) beoordeeld bij volwassenen. De meest voorkomende bijwerkingen bij proefpersonen met een ernstige nierfunctiestoornis waren pruritus (17%) en vermoeidheid (12%) in EXPEDITION-4 en pruritus (14,9%) in EXPEDITION-5.

###### *Bijwerkingen bij proefpersonen met een lever- of niertransplantatie*

De veiligheid van Maviret werd beoordeeld bij 100 volwassen patiënten die eerder een lever- of niertransplantatie hebben ondergaan en een chronische HCV-infectie met genotypen 1, 2, 3, 4 of 6

zonder cirrose hebben (MAGELLAN-2). Het algehele veiligheidsprofiel bij patiënten die een transplantatie hebben ondergaan was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel waargenomen bij proefpersonen in fase 2- en 3-studies. Bijwerkingen waargenomen bij meer dan of gelijk aan 5% van de proefpersonen die gedurende 12 weken Maviret toegediend kregen, waren hoofdpijn (17%), vermoeidheid (16%), misselijkheid (8%) en pruritus (7%).

#### *Veiligheid bij met HCV/hiv-1 gecoinfecteerde proefpersonen*

Het algehele veiligheidsprofiel bij met HCV/hiv-1 gecoinfecteerde volwassen proefpersonen (ENDURANCE-1 en EXPEDITION-2) was vergelijkbaar met het veiligheidsprofiel dat werd waargenomen bij volwassen proefpersonen met alleen een HCV-infectie.

#### *Pediatrische patiënten*

Het veiligheidsprofiel van Maviret bij HCV-GT1-6 geïnfecteerde adolescenten is gebaseerd op gegevens uit een fase 2/3 open-label studie bij 47 proefpersonen van 12 tot < 18 jaar die werden behandeld met Maviret tabletten gedurende 8 tot 16 weken (DORA deel 1). De waargenomen bijwerkingen waren vergelijkbaar met de bijwerkingen die werden waargenomen in klinische studies met Maviret bij volwassenen.

Het veiligheidsprofiel van Maviret bij HCV-GT1-6 geïnfecteerde kinderen van 3 tot 12 jaar is gebaseerd op gegevens uit een open-label fase 2/3-studies bij 80 proefpersonen van 3 tot < 12 jaar die werden behandeld met een op het gewicht gebaseerde hoeveelheid Maviret omhuld granulaat gedurende 8, 12 of 16 weken (DORA deel 2). Het patroon van de waargenomen bijwerkingen was vergelijkbaar met de bijwerkingen die werden waargenomen in klinische studies met Maviret filmomhulde tabletten bij adolescenten en volwassenen. Diarree, misselijkheid en braken kwamen iets vaker voor bij pediatrie proefpersonen in vergelijking met adolescenten (bijwerkingen: respectievelijk 3,8% versus 0%, 3,8% versus 0%, en 7,5% versus 2,1%).

#### *Verhoogde serumbilirubinewaarden*

Verhogingen van het totale bilirubine tot minstens 2x de bovenste limiet van de normaalwaarde (BLN) zijn waargenomen bij 1,3% van de proefpersonen in verband met door glecaprevir gemedieerde remming van bilirubinetransporters en -metabolisme. De verhogingen van het bilirubine waren asymptomatisch, voorbijgaand en traden meestal vroeg in de behandeling op. Verhogingen van het bilirubine waren over het algemeen indirect en gingen niet met verhogingen van het ALAT gepaard. Directe hyperbilirubinemie werd gemeld bij 0,3% van de proefpersonen.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

## **4.9 Overdosering**

De hoogste gedocumenteerde doses die aan gezonde vrijwilligers zijn toegediend, zijn 1200 mg eenmaal daags gedurende 7 dagen voor glecaprevir en 600 mg eenmaal daags gedurende 10 dagen voor pibrentasvir. Asymptomatische serum-ALAT-verhogingen (> 5x ULN) zijn bij 1 op de 70 gezonde proefpersonen waargenomen na meermalige doses glecaprevir (700 mg of 800 mg) eenmaal daags gedurende  $\geq 7$  dagen. In geval van overdosering moet de patiënt worden gecontroleerd op eventuele tekenen en symptomen van toxiciteit (zie rubriek 4.8). Passende symptomatische behandeling moet onmiddellijk worden ingesteld. Glecaprevir en pibrentasvir worden niet in belangrijke mate door hemodialyse verwijderd.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antivirale middelen voor systemisch gebruik, direct werkende antivirale middelen, ATC-code: J05AP57

#### Werkingsmechanisme

Maviret is een vaste dosiscombinatie van twee pangenotypische, direct werkende antivirale middelen, glecaprevir (NS3/4A-proteaseremmer) en pibrentasvir (NS5A-remmer), die op meerdere stappen in de levenscyclus van het HCV-virus aangrijpen.

#### *Glecaprevir*

Glecaprevir is een pangenotypische remmer van het HCV NS3/4A-protease, dat noodzakelijk is voor de proteolytische splitsing van het HCV-gecodeerde polyproteïne (in rijpe vormen van de eiwitten NS3, NS4A, NS4B, NS5A en NS5B) en is essentieel voor de virale replicatie.

#### *Pibrentasvir*

Pibrentasvir is een pangenotypische remmer van HCV NS5A, dat essentieel is voor de virus-RNA-replicatie en virionassemblage. Het werkingsmechanisme van pibrentasvir is gekarakteriseerd op basis van antivirale activiteit in celkweken en drug resistance mapping studies.

#### Antivirale activiteit

De EC<sub>50</sub>-waarden van glecaprevir en pibrentasvir tegen replicons met volledige lengte of chimerische replicons die coderen voor NS3 of NS5A uit laboratoriumstammen, staan in tabel 6.

**Tabel 6. Activiteit van glecaprevir en pibrentasvir tegen repliconcellijnen met HCV-genotype 1-6**

HCV-subtype	Glecaprevir EC <sub>50</sub> , nM	Pibrentasvir EC <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	N.B.	0,0014
6a	0,86	0,0028

N.B. = niet beschikbaar

De *in-vitro*-activiteit van glecaprevir is ook in een biochemische bepaling onderzocht, met vergelijkbare lage IC<sub>50</sub>-waarden bij verschillende genotypen.

EC<sub>50</sub>-waarden van glecaprevir en pibrentasvir tegen chimerische replicons die coderen voor NS3 of NS5A uit klinische isolaten, staan in tabel 7.

**Tabel 7. Activiteit van glecaprevir en pibrentasvir tegen kortdurende replicons die NS3 of NS5A uit klinische isolaten van HCV-genotype 1-6 bevatten**

HCV-subtype	Glecaprevir		Pibrentasvir	
	Aantal klinische isolaten	Mediane EC <sub>50</sub> , nM (bereik)	Aantal klinische isolaten	Mediane EC <sub>50</sub> , nM (bereik)



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	N.B.	N.B.	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	N.B.	N.B.	3	0,0007 (0,0006 - 0,0010)
6e	N.B.	N.B.	1	0,0008
6p	N.B.	N.B.	1	0,0005

N.B. = niet beschikbaar

## Resistentie

### *In celkweken*

Aminozuursubstituties in NS3 of NS5A die in celkweken zijn geselecteerd of die belangrijk zijn voor de remmerklasse zijn fenotypisch gekarakteriseerd in replicons.

Substituties die belangrijk zijn voor de HCV-proteaseremmerklasse op positie 36, 43, 54, 55, 56, 155, 166 of 170 in NS3, hadden geen invloed op de activiteit van glecaprevir. Substituties op aminozuurpositie 168 in NS3 hadden geen invloed in genotype 2, terwijl sommige substituties op positie 168 de gevoeligheid voor glecaprevir met maximaal factor 55 verminderden (genotype 1, 3, 4), of de gevoeligheid verminderden met een factor > 100 (genotype 6). Sommige substituties op positie 156 verminderden de gevoeligheid voor glecaprevir (genotype 1 tot 4) met een factor > 100. Substituties op aminozuurpositie 80 verminderden niet de gevoeligheid voor glecaprevir behalve Q80R in genotype 3a, die de gevoeligheid voor glecaprevir met een factor 21 verminderde.

Enmalige substituties die belangrijk zijn voor de NS5A-remmerklasse op positie 24, 28, 30, 31, 58, 92 of 93 in NS5A in genotype 1 tot 6, hadden geen invloed op de activiteit van pibrentasvir. Specifiek in genotype 3a had A30K of Y93H geen invloed op de activiteit van pibrentasvir. Sommige combinaties van substituties in genotype 1a en 3a (waaronder A30K+Y93H in genotype 3a) gaven een vermindering van de gevoeligheid voor pibrentasvir te zien. In genotype 3b-replicon verminderde de aanwezigheid van natuurlijk voorkomende polymorfismen K30 en M31 in NS5A de gevoeligheid voor pibrentasvir met een factor 24 in vergelijking met de activiteit van pibrentasvir bij het genotype 3a-replicon.

### *In klinisch onderzoek*

#### *Studies bij niet eerder behandelde en eerder met peginterferon (pegIFN), ribavirine (RBV) en/of sofosbuvir behandelde volwassen proefpersonen met of zonder cirrose*

Tweëntwintig van de ongeveer 2.300 volwassen proefpersonen die 8, 12 of 16 weken met Maviret waren behandeld in klinische fase 2- en fase 3-registratiestudies hadden virologisch falen (2 met genotype 1-, 2 met genotype 2-, 18 met genotype 3-infectie).

Van de 2 met genotype 1 geïnfecteerde proefpersonen bij wie virologisch falen optrad, had er één tijdens de behandeling optredende substituties A156V in NS3 en Q30R/L31M/H58D in NS5A, en had er één Q30R/H58D (terwijl Y93N aanwezig was bij aanvang en na de behandeling) in NS5A.

Bij de 2 met genotype 2 geïnfecteerde proefpersonen werden er tijdens de behandeling geen optredende substituties waargenomen in NS3 of NS5A (het M31-polymorfisme in NS5A was bij beide proefpersonen bij aanvang en na de behandeling aanwezig).

Van de 18 met genotype 3 geïnfecteerde proefpersonen die 8, 12 of 16 weken met Maviret waren behandeld en bij wie virologisch falen optrad, werden bij 11 proefpersonen tijdens de behandeling optredende NS3-substituties Y56H/N, Q80K/R, A156G of Q168L/R waargenomen. A166S of Q168R waren bij 5 proefpersonen bij aanvang en na de behandeling aanwezig. Tijdens de behandeling optredende NS5A-substituties M28G, A30G/K, L31F, P58T of Y93H werden waargenomen bij 16 proefpersonen, en 13 proefpersonen hadden A30K (n=9) of Y93H (n=5) bij aanvang en na de behandeling.

#### Studies bij volwassen proefpersonen met of zonder gecompenseerde cirrose die eerder met NS3/4A-proteaseremmers en/of NS5A-remmers waren behandeld

Tien van 113 proefpersonen die in de MAGELLAN-1-studie gedurende 12 of 16 weken met Maviret waren behandeld, kregen virologisch falen. Van de 10 met genotype 1 geïnfecteerde proefpersonen met virologisch falen werden er bij 7 proefpersonen tijdens de behandeling optredende NS3-substituties V36A/M, R155K/T, A156G/T/V of D168A/T waargenomen. Vijf van de 10 hadden combinaties van V36M, Y56H, R155K/T of D168A/E in NS3 bij aanvang en na de behandeling. Alle met genotype 1 geïnfecteerde proefpersonen met virologisch falen hadden één of meer NS5A-substituties L/M28M/T/V, Q30E/G/H/K/L/R, L31M, P32-deletie, H58C/D of Y93H bij aanvang; daarnaast werden bij 7 van de proefpersonen tijdens de behandeling optredende NS5A-substituties M28A/G, P29Q/R, Q30K, H58D of Y93H waargenomen op het moment van falen.

Bij 13 van de 177 proefpersonen met een chronische HCV-infectie met genotype 1 (bij alle gevallen van virologisch falen was sprake van een genotype 1a-infectie) die eerder waren behandeld met NS5Aremmers + SOF en in studie B16-439 gedurende 12 weken (9 van de 13) of 16 weken (4 van de 13) werden behandeld met Maviret, trad virologisch falen op. Onder de 13 gevallen van virologisch falen werden bij 4 proefpersonen tijdens de behandeling optredende NS3-substituties waargenomen op het moment van falen: A156V (n=2) of R155W + A156G (n=2), 3 van deze 4 proefpersonen hadden tevens Q80K bij aanvang en op het moment van falen. Bij 12 van de 13 gevallen van virologisch falen werden één of meer NS5A-polymorfismen gedetecteerd bij de kenmerkende aminozuurposities (M28V/T, Q30E/H/N/R, L31M/V, H58D, E62D/Q of Y93H/N) bij aanvang, en bij 10 van de 13 gevallen werden aanvullende NS5A-substituties (M28A/S/T (n=3), Q30N (n=1), L31M/V (n=2), P32del (n=1), H58D (n=4), E62D (n=1)) ontwikkeld op het moment van het falen van de behandeling.

#### Effect van HCV-aminozuurpolymorfismen bij aanvang van de behandeling op het behandelresultaat

Een gepoolde analyse van niet eerder behandelde patiënten en eerder met gepegyleerd interferon, ribavirine en/of sofosbuvir behandelde volwassen proefpersonen die Maviret ontvingen in klinische fase 2- en 3-studies is verricht om het verband te onderzoeken tussen polymorfismen bij aanvang van de behandeling en het behandelresultaat en om de substituties te beschrijven die bij virologisch falen werden gezien. Polymorfismen bij aanvang zijn met next-generation sequencing beoordeeld ten opzichte van een subtypespecifieke referentiesequentie op aminozuurpositie 155, 156 en 168 in NS3, en 24, 28, 30, 31, 58, 92 en 93 in NS5A bij een detectielimiet van 15%. Polymorfismen bij aanvang in NS3 zijn gedetecteerd in 1,1% (9/845), 0,8% (3/398), 1,6% (10/613), 1,2% (2/164), 41,9% (13/31) en 2,9% (1/34) van de met respectievelijk HCV-genotype 1, 2, 3, 4, 5 en 6 geïnfecteerde proefpersonen. Polymorfismen bij aanvang in NS5A zijn gedetecteerd in 26,8% (225/841), 79,8% (331/415), 22,1% (136/615), 49,7% (80/161), 12,9% (4/31) en 54,1% (20/37) van de met respectievelijk HCV-genotype 1, 2, 3, 4, 5 en 6 geïnfecteerde proefpersonen.

*Genotype 1, 2, 4, 5 en 6:* Polymorfismen bij aanvang in genotype 1, 2, 4, 5 en 6 hadden geen invloed op het behandelresultaat.

*Genotype 3:* Voor proefpersonen die het aanbevolen regime ontvingen (n=313), hadden polymorfismen bij aanvang in NS5A (inclusief Y93H) of NS3 geen relevante invloed op het behandelresultaat. Alle proefpersonen (15/15) met Y93H en 77% (17/22) met A30K in NS5A bij aanvang bereikten SVR12. De algehele prevalentie van A30K en Y93H bij aanvang was 7,0% respectievelijk 4,8%. Het vermogen om de invloed van polymorfismen bij aanvang in NS5A te beoordelen, was beperkt bij niet eerder behandelde proefpersonen met cirrose en bij eerder behandelde patiënten vanwege een lage prevalentie van A30K (3,0%, 4/132) of Y93H (3,8%, 5/132).

### Kruisresistentie

Uit *in-vitro*-gegevens blijkt dat de meeste resistentiegeassocieerde substituties in NS5A op aminozuurpositie 24, 28, 30, 31, 58, 92 of 93 die tot resistentie tegen ombitasvir, daclatasvir, ledipasvir, elbasvir of velpatasvir leiden, gevoelig bleven voor pibrentasvir. Sommige combinaties van NS5A-substituties op deze posities gaven vermindering van de gevoeligheid voor pibrentasvir te zien. Glecaprevir was geheel actief tegen resistentiegeassocieerde substituties in NS5A, terwijl pibrentasvir geheel actief was tegen resistentiegeassocieerde substituties in NS3. Zowel glecaprevir als pibrentasvir was geheel actief tegen substituties geassocieerd met resistentie tegen NS5B-nucleotide en niet-nucleotideremmers.

### Klinische werkzaamheid en veiligheid

Tabel 8 vat de klinische studies samen die met Maviret zijn verricht bij met HCV-genotype 1, 2, 3, 4, 5 of 6 geïnfecteerde proefpersonen.

**Tabel 8: Klinische studies met Maviret bij met HCV-genotype 1, 2, 3, 4, 5 of 6 geïnfecteerde proefpersonen**

Genotype (GT)	Klinische studie	Samenvatting studieopzet
<b>TN en PRS-TE proefpersonen zonder cirrose</b>		
GT1	ENDURANCE-1 <sup>a</sup>	Maviret gedurende 8 weken (n=351) of 12 weken (n=352)
	SURVEYOR-1	Maviret gedurende 8 weken (n=34)
GT2	ENDURANCE-2	Maviret (n=202) of een placebo (n=100) gedurende 12 weken
	SURVEYOR-2 <sup>b</sup>	Maviret gedurende 8 weken (n=199) of 12 weken (n=25)
GT3	ENDURANCE-3	Maviret gedurende 8 weken (n=157) of 12 weken (n=233) Sofosbuvir + daclatasvir gedurende 12 weken (n=115)
	SURVEYOR-2	Maviret gedurende 8 weken (alleen TN, n=29) of 12 weken (n=76) of 16 weken (alleen TE, n=22)
GT4, 5, 6	ENDURANCE-4	Maviret gedurende 12 weken (n=121)
	ENDURANCE-5,6	Maviret gedurende 8 weken (n=75)
	SURVEYOR-1	Maviret gedurende 12 weken (n=32)
	SURVEYOR-2 <sup>c</sup>	Maviret gedurende 8 weken (n=58)
GT1-6	VOYAGE-1 <sup>f</sup>	Maviret gedurende 8 weken (GT1, 2, 4, 5 en 6 en GT3 TN) (n=356) of 16 weken (alleen GT3 TE) (n=6)
<b>TN en PRS-TE proefpersonen met cirrose</b>		
GT1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION-1	Maviret gedurende 12 weken (n=146)
GT3	SURVEYOR-2 <sup>d</sup>	Maviret gedurende 12 weken (alleen TN, n=64) of 16 weken (alleen TE, n=51)

GT5, 6	ENDURANCE-5,6	Maviret gedurende 12 weken (n=9)
GT1-6	VOYAGE-2 <sup>f</sup>	Maviret gedurende 12 weken (GT1, 2, 4, 5 en 6 en GT3 TN) (n=157) of 16 weken (alleen GT3 TE) (n=3)
GT1-6	EXPEDITION-8	Maviret gedurende 8 weken (n=343) (alleen TN)
<b>Proefpersonen met CKD stadium 3b, 4 en 5 met of zonder cirrose</b>		
GT1-6	EXPEDITION-4	Maviret gedurende 12 weken (n=104)
GT1-6	EXPEDITION-5	Maviret gedurende 8 weken (n=84) of 12 weken (n=13) of 16 weken (n=4)
<b>NS5A-remmer en/of eerder met PI behandelde proefpersonen met of zonder cirrose</b>		
GT1, 4	MAGELLAN-1 <sup>c</sup>	Maviret gedurende 12 weken (n=66) of 16 weken (n=47)
GT1	B16-439	Maviret gedurende 12 weken (n=78) of 16 weken (n=78) of Maviret + RBV gedurende 12 weken (n=21) <sup>g</sup>
<b>HCV/hiv-1 gecoinfecteerde proefpersonen met of zonder cirrose</b>		
GT1-6	EXPEDITION-2	Maviret gedurende 8 weken (n=137) of 12 weken (n=16)
<b>Patiënten die een lever- of niertransplantatie hebben ondergaan</b>		
GT1-6	MAGELLAN-2	Maviret gedurende 12 weken (n=100)
<b>Adolescente proefpersonen (12 tot &lt; 18 jaar)</b>		
GT1-6	DORA (deel 1) <sup>a</sup>	Maviret gedurende 8 weken (n=44) of 16 weken (n=3)
<b>Kinderen (3 tot &lt; 12 jaar)</b>		
GT1-6	DORA (deel 2) <sup>a</sup>	Maviret gedurende 8 weken (n=78), 12 weken (n=1) of 16 weken (n=1)

TN = treatment naïve (niet eerder behandeld), PRS-TE = treatment-experienced (eerder behandeld, inclusief eerdere behandeling op basis van pegIFN (of IFN) en/of RBV en/of sofosbuvir), PI = protease inhibitor (proteaseremmer), CKD = chronic kidney disease (chronische nierziekte)

a. Bij ENDURANCE-1 namen 33 proefpersonen deel die met hiv-1 waren gecoinfecteerd. Bij DORA namen 3 proefpersonen deel die met hiv-1 waren gecoinfecteerd.

b. GT2 van SURVEYOR-2 deel 1 en 2 - Maviret gedurende 8 weken (n=54) of 12 weken (n=25); GT2 van SURVEYOR-2 deel 4 - Maviret gedurende 8 weken (n=145).

c. GT3 zonder cirrose van SURVEYOR-2 deel 1 en 2 - Maviret gedurende 8 weken (n=29) of 12 weken (n=54); GT3 zonder cirrose van SURVEYOR-2 deel 3 - Maviret gedurende 12 weken (n=22) of 16 weken (n=22).

d. GT3 met cirrose van SURVEYOR-2 deel 2 - Maviret gedurende 12 weken (n=24) of 16 weken (n=4); GT3 met cirrose van SURVEYOR-2 deel 3 - Maviret gedurende 12 weken (n=40) of 16 weken (n=47).

e. GT1, 4 van MAGELLAN-1 deel 1 - Maviret gedurende 12 weken (n=22); GT1,4 van MAGELLAN-1 deel 2 - Maviret gedurende 12 weken (n=44) of 16 weken (n=47).

f. VOYAGE-1 en VOYAGE-2 waren regionale Aziatische studies.

g. Maviret wordt niet aanbevolen voor de herbehandeling van patiënten die eerder zijn blootgesteld aan NS3/4A- en/of NS5A-remmers (zie rubriek 4.4).

Tijdens de klinische studies zijn serum HCV RNA-waarden gemeten met de Roche COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan HCV-test (versie 2.0) met een onderste kwantificatiegrens (lower limit of quantification, LLOQ) van 15 IU/ml (behalve in SURVEYOR-1 en SURVEYOR-2 waarbij de Roche COBAS TaqMan realtime reverse transcriptase-PCR (RT-PCR) assay v2.0 werd gebruikt met een LLOQ van 25 IU/ml). Een aanhoudende virologische respons (SVR12), gedefinieerd als HCV RNA onder de LLOQ bij 12 weken na stopzetting van de behandeling, was het primaire eindpunt in alle studies om de genezing van HCV vast te stellen.

*Klinische studies bij niet eerder behandelde of eerder behandelde proefpersonen met of zonder cirrose*

Van de 2.409 behandelde volwassen proefpersonen met gecompenseerde leverziekte (met of zonder cirrose) die niet eerder waren behandeld of eerder waren behandeld met combinaties van peginterferon, ribavirine en/of sofosbuvir, was de mediane leeftijd 53 jaar (bereik: 19 tot 88); 73,3% was niet eerder behandeld, 26,7% was eerder behandeld met een combinatie op basis van hetzij sofosbuvir, ribavirine en/of peginterferon; 40,3% had HCV-genotype 1; 19,8% had HCV-genotype 2; 27,8% had HCV-genotype 3; 8,1% had HCV-genotype 4; 3,4% had HCV-genotype 5-6; 13,1% was

≥ 65 jaar; 56,6% was man; 6,2% was negroïde; 12,3% had cirrose; 4,3% had een ernstige nierfunctiestoornis of nierziekte in het eindstadium; 20,0% had een body mass index van minstens 30 kg per m<sup>2</sup>; 7,7% had hiv-1 co-infectie en de mediaan HCV RNA bij aanvang was 6,2 log<sub>10</sub> IU/ml.

**Tabel 9: SVR12 bij niet eerder behandelde en eerder met peginterferon, ribavirine en/of sofosbuvir behandelde<sup>a</sup> volwassen proefpersonen met genotype 1, 2, 4, 5 en 6-infectie die voor de aanbevolen duur werden behandeld (gepoolde gegevens van ENDURANCE-1b, SURVEYOR-1, -2, en EXPEDITION-1, -2<sup>b</sup>, -4 en -8)**

	Genotype 1	Genotype 2	Genotype 4	Genotype 5	Genotype 6
<b>SVR12 bij proefpersonen zonder cirrose</b>					
8 weken	99,2% (470/474)	98,1% (202/206)	95,2% (59/62)	100% (2/2)	92,3% (12/13)
<b>Resultaat voor proefpersonen zonder SVR12</b>					
On-treatment VF	0,2% (1/474)	0% (0/206)	0% (0/62)	0% (0/2)	0% (0/13)
Recidief <sup>c</sup>	0% (0/471)	1,0% (2/204)	0% (0/61)	0% (0/2)	0% (0/13)
Overige <sup>d</sup>	0,6% (3/474)	1,0% (2/206)	4,8% (3/62)	0% (0/2)	7,7% (1/13)
<b>SVR12 bij proefpersonen met cirrose</b>					
8 weken	97,8% (226/231)	100% (26/26)	100% (13/13)	100% (1/1)	100% (9/9)
12 weken	96,8% (30/31)	90,0% (9/10)	100% (8/8)	---	100% (1/1)
<b>Resultaat voor proefpersonen zonder SVR12</b>					
On-treatment VF	0% (0/262)	0% (0/36)	0% (0/21)	0% (0/1)	0% (0/10)
Recidief <sup>c</sup>	0,4% (1/256)	0% (0/35)	0% (0/20)	0% (0/1)	0% (0/10)
Overige <sup>d</sup>	1,9% (5/262)	2,8% (1/36)	0% (0/21)	0% (0/1)	0% (0/10)

VF = virologisch falen

a. Percentage eerder met PRS behandelde proefpersonen is 26%, 14%, 24%, 0%, en 13% voor respectievelijk genotype 1, 2, 4, 5 en 6. Geen van de GT5-proefpersonen was TE-PRS en 3 GT6-proefpersonen waren TE-PRS.

b. Inclusief een totaal van 154 proefpersonen ge-co-infecteerd met hiv-1 in ENDURANCE-1 en EXPEDITION-2 die de aanbevolen duur ontvingen.

c. Recidief wordt gedefinieerd als HCV RNA ≥ LLOQ na respons aan het einde van de behandeling onder hen die de behandeling hadden voltooid.

d. Inclusief proefpersonen die moesten stoppen wegens een bijwerking, lost to follow-up, of proefpersoon die zich had teruggetrokken.

Van de met genotype 1, 2, 4, 5 of 6 geïnfecteerde proefpersonen met nierziekte in het eindstadium in EXPEDITION-4 bereikte 97,8% (91/93) SVR12 zonder virologisch falen.

#### *Klinische studie bij proefpersonen met genotype 5- of 6-infectie*

ENDURANCE-5,6 was een open-label studie bij 84 met HCV-genotype 5 (n=23) of HCV-genotype 6 geïnfecteerde (n=61) TN of TE-PRS volwassen proefpersonen. Proefpersonen zonder cirrose werden gedurende 8 weken behandeld met Maviret en proefpersonen met gecompenseerde cirrose werden gedurende 12 weken behandeld met Maviret. Van de 84 behandelde proefpersonen was de mediane leeftijd 59 jaar (bereik 24 tot 79); 27% had HCV-genotype 5, 73% had HCV-genotype 6; 54% was vrouw, 30% was Kaukasisch, 68% was Aziatisch; 90% was HCV TN; 11% had gecompenseerde cirrose.

De algehele SVR12 was 97,6% (82/84). De SVR12 was 95,7% (22/23) bij proefpersonen met genotype 5-infectie en 98,4% (60/61) bij proefpersonen met genotype 6-infectie. Bij één met genotype 5 geïnfecteerde TN proefpersoon zonder cirrose trad recidief op en bij één met genotype 6 geïnfecteerde TN proefpersoon met gecompenseerde cirrose trad on-treatment virologisch falen op.

*Proefpersonen met genotype 1, 2, 4, 5 of 6-infectie met cirrose die gedurende 8 weken Maviret toegediend kregen*

De veiligheid en werkzaamheid van Maviret, toegediend gedurende 8 weken, bij GT 1, 2, 4, 5, of 6 niet eerder behandelde volwassen proefpersonen met gecompenseerde cirrose, werd beoordeeld in een eenarmig, open-label onderzoek (EXPEDITION-8).

Van de 280 behandelde proefpersonen was de mediane leeftijd 60 jaar (bereik: 34 tot 88); 81,8% had HCV-genotype 1, 10% had HCV-genotype 2, 4,6% had HCV-genotype 4, 0,4% had HCV-genotype 5; 3,2% had HCV-genotype 6; 60% was man; 9,6% was negroïde.

De algehele SVR12 was 98,2% (275/280). Er was geen virologisch falen.

*Met genotype 3 geïnfecteerde proefpersonen*

De werkzaamheid van Maviret bij proefpersonen die niet eerder waren behandeld of eerder waren behandeld met combinaties van peginterferon, ribavirine en/of sofosbuvir met chronische hepatitis C-infectie genotype 3 is aangetoond in de klinische studies ENDURANCE-3 (niet eerder behandelde volwassenen zonder cirrose), EXPEDITION-8 (niet eerder behandelde volwassenen met cirrose) en SURVEYOR-2 deel 3 (volwassenen met en zonder cirrose en/of eerder behandeld).

ENDURANCE-3 was een gedeeltelijk gerandomiseerde, open-label, met actieve stof gecontroleerde studie bij niet eerder behandelde patiënten met een genotype 3-infectie. Proefpersonen werden gerandomiseerd (2:1) naar hetzij Maviret gedurende 12 weken of de combinatie van sofosbuvir en daclatasvir gedurende 12 weken; daarna had de studie een derde arm (die niet gerandomiseerd was) met Maviret gedurende 8 weken. EXPEDITION-8 was een open-label onderzoek met één behandelingsarm bij niet eerder behandelde proefpersonen met gecompenseerde cirrose en genotype 1, 2, 3, 4, 5 of 6-infectie die Maviret ontvingen gedurende 8 weken. SURVEYOR-2 deel 3 was een open-label onderzoek waarin de werkzaamheid van Maviret werd beoordeeld gedurende 16 weken bij eerder behandelde proefpersonen met genotype 3-infectie zonder cirrose en met gecompenseerde cirrose. Bij de eerder behandelde proefpersonen had bij 46% (42/91) een eerder regime op basis van sofosbuvir gefaald.

**Tabel 10: SVR12 bij niet eerder behandelde, met genotype 3 geïnfecteerde volwassen proefpersonen zonder cirrose (ENDURANCE-3)**

SVR	Maviret 8 weken N=157	Maviret 12 weken N=233	SOF+DCV 12 weken N=115
	94,9% (149/157)	95,3% (222/233)	96,5% (111/115)
		Behandelingsverschil -1,2%; 95%-betrouwbaarheidsinterval (-5,6% tot 3,1%)	
	Behandelingsverschil -0,4%; 97,5%-betrouwbaarheidsinterval (-5,4% tot 4,6%)		
<b>Resultaat voor proefpersonen zonder SVR12</b>			
On-treatment VF	0,6% (1/157)	0,4% (1/233)	0% (0/115)
Recidief <sup>a</sup>	3,3% (5/150)	1,4% (3/222)	0,9% (1/114)
Overige <sup>b</sup>	1,3% (2/157)	3,0% (7/233)	2,6% (3/115)

a. Recidief wordt gedefinieerd als HCV RNA  $\geq$  LLOQ na respons aan het einde van de behandeling onder hen die de behandeling hadden voltooid.

b. Inclusief proefpersonen die moesten stoppen wegens een bijwerking, lost to follow-up, of proefpersoon die zich had teruggetrokken.

In een gepoolde analyse van niet eerder behandelde volwassen patiënten zonder cirrose (inclusief fase 2- en 3-data) waarbij SVR12 was bepaald op basis van de aanwezigheid van A30K bij aanvang van de behandeling, was een numeriek lagere SVR12 bereikt in patiënten met A30K die gedurende 8 weken zijn behandeld in vergelijking met degenen die zijn behandeld gedurende 12 weken [78% (14/18) vs. 93% (13/14)].

**Tabel 11: SVR12 bij met genotype 3 geïnfecteerde proefpersonen met of zonder cirrose (SURVEYOR-2 deel 3 en EXPEDITION-8)**

	Niet eerder behandeld met cirrose	Niet eerder behandeld met cirrose	Eerder behandeld met of zonder cirrose
	Maviret 8 weken (N=63)	Maviret 12 weken (N=40)	Maviret 16 weken (N=69)
<b>SVR</b>	95,2% (60/63)	97,5% (39/40)	95,7% (66/69)
<b>Resultaat voor proefpersonen zonder SVR12</b>			
On-treatment VF	0% (0/63)	0% (0/40)	1,4% (1/69)
Recidief <sup>a</sup>	1,6% (1/62)	0% (0/39)	2,9% (2/68)
Overige <sup>b</sup>	3,2% (2/63)	2,5% (1/40)	0% (0/69)
<b>SVR per cirrosestatus</b>			
Geen cirrose	N.B.	N.B.	95,5% (21/22)
Cirrose	95,2% (60/63)	97,5% (39/40)	95,7% (45/47)

a. Recidief wordt gedefinieerd als HCV RNA  $\geq$  LLOQ na respons aan het einde van de behandeling onder hen die de behandeling hadden voltooid.

b. Inclusief proefpersonen die moesten stoppen wegens een bijwerking, lost to follow-up, of proefpersoon die zich had teruggetrokken.

Van de met genotype 3 geïnfecteerde proefpersonen met nierziekte in het eindstadium in EXPEDITION-4 bereikte 100% (11/11) SVR12.

#### *Proefpersonen met een genotype 3b-infectie*

Genotype 3b is een subtype dat voorkomt bij een relatief klein aantal patiënten met een HCV-infectie in China en een paar landen in Zuid- en Zuidoost-Azië, maar zelden daarbuiten. De studies VOYAGE-1 en VOYAGE-2 werden uitgevoerd in China, Singapore en Zuid-Korea bij volwassen proefpersonen met HCV-genotype 1-6 zonder cirrose (VOYAGE-1) of met gecompenseerde cirrose (VOYAGE-2) die niet eerder waren behandeld (TN (= treatment naïve) of die eerder waren behandeld met combinaties van interferon, peginterferon, ribavirine en/of sofosbuvir (TE (= treatment experienced)-PRS). Alle proefpersonen zonder cirrose of met gecompenseerde cirrose werden behandeld met Maviret gedurende respectievelijk 8 of 12 weken, behalve proefpersonen met genotype 3 TE-PRS, die gedurende 16 weken met Maviret werden behandeld. De algehele SVR12 was 97,2% (352/362) en 99,4% (159/160) in respectievelijk VOYAGE-1 en VOYAGE-2.

Onder de proefpersonen met genotype 3b zonder cirrose werd een lagere SVR12 waargenomen van 58,3% (7/12) [62,5% (5/8) bij TN proefpersonen en 50% (2/4) bij TE-PRS proefpersonen] in vergelijking met proefpersonen met genotype 3a zonder cirrose (92,9% (13/14)). Drie proefpersonen met genotype 3b TN recidiveerden en twee proefpersonen met genotype 3b TE-PRS hadden on-treatment virologisch falen. Onder de proefpersonen met gecompenseerde cirrose was de algehele SVR12 87,5% (7/8) [85,7% (6/7) bij TN proefpersonen en 100% (1/1) bij TE-PRS proefpersonen] bij proefpersonen met genotype 3b-infectie en 100% (6/6) bij proefpersonen met genotype 3a-infectie. Eén proefpersoon met genotype 3b TN recidiveerde.

#### *Algehele SVR12 van klinische studies bij niet eerder behandelde of eerder behandelde volwassen proefpersonen met of zonder cirrose*

Bij proefpersonen die niet eerder waren behandeld (TN) of die eerder voor de aanbevolen duur waren behandeld met combinaties van interferon, peginterferon, ribavirine en/of sofosbuvir (TE-PRS),

bereikte 97,5% (1 395/1 431) algehele SVR12, terwijl 0,2% (3/1 431) on-treatment virologisch falen had en 0,9% (12/1 407) na behandeling recidiveerde.

Bij TN of TE-PRS proefpersonen met gecompenseerde cirrose die gedurende de aanbevolen duur waren behandeld, bereikte 97,1% (431/444) SVR12 (waarvan 97,7% [335/343] van de TN proefpersonen SVR12 bereikte), terwijl 0,2% (1/444) on-treatment virologisch falen had en 0,9% (4/434) na behandeling recidiveerde.

Bij TN proefpersonen zonder cirrose die voor de aanbevolen duur van 8 weken waren behandeld, bereikte 97,5% (749/768) SVR12, terwijl 0,1% (1/768) on-treatment virologisch falen had en 0,7% (5/755) na behandeling recidiveerde.

Bij TE-PRS proefpersonen zonder cirrose die gedurende de aanbevolen duur waren behandeld, bereikte 98,2% (215/219) SVR12, terwijl 0,5% (1/219) on-treatment virologisch falen had en 1,4% (3/218) na behandeling recidiveerde.

De aanwezigheid van hiv-1 co-infectie heeft geen invloed op de werkzaamheid. De SVR12 in bij TN of TE-PRS HCV-hiv-1 geco-infekteerde proefpersonen die gedurende 8 of 12 weken zijn behandeld (respectievelijk zonder cirrose en met gecompenseerde cirrose) was 98,2% (165/168) van ENDURANCE-1 en EXPEDITION-2. Een proefpersoon had on-treatment virologisch falen (0,6%, 1/168) en niemand recidiveerde (0%, 0/166).

#### Klinische studie bij proefpersonen die een lever- of niertransplantatie hebben ondergaan

MAGELLAN-2 was een eenarmig, open-label onderzoek met 100 volwassen proefpersonen die eerder een lever- of niertransplantatie hebben ondergaan en chronische HCV-infectie met genotypen 1-6 zonder cirrose hebben en die gedurende 12 weken Maviret toegediend kregen. Aan dit onderzoek namen proefpersonen deel die niet eerder zijn behandeld voor HCV of eerder zijn behandeld met combinaties van (peg)interferon, ribavirine en/of sofosbuvir, met uitzondering van GT3-geïnfecteerde proefpersonen die allen niet eerder behandeld waren.

Van de 100 behandelde proefpersonen was de mediane leeftijd 60 jaar (bereik: 39-78); 57% had HCV-genotype 1, 13% had HCV-genotype 2, 24% had HCV-genotype 3, 4% had HCV-genotype 4, 2% had HCV-genotype 6; 75% was man; 8% was negroïde; 66% was niet eerder behandeld voor HCV, niemand had cirrose en 80% had bij aanvang een fibrosestadium F0 of F1; 80% van de proefpersonen hadden een levertransplantatie en 20% hadden een niertransplantatie ondergaan. Gelijktijdige toediening van immunosuppressiva was toegestaan voor ciclosporine  $\leq$  100 mg/dag, tacrolimus, sirolimus, everolimus, azathioprine, mycofenolzuur, prednison en prednisolon.

De algehele SVR12 bij proefpersonen die een transplantatie hebben ondergaan was 98,0% (98/100). Er was één recidief en geen on-treatment virologisch falen.

#### Klinische studie bij proefpersonen met een nierfunctiestoornis

EXPEDITION-5 was een open-label studie bij 101 volwassen proefpersonen met een HCV-infectie genotype 1-6 zonder cirrose of met gecompenseerde cirrose en chronische nierziekte (CKD) stadium 3b, 4 of 5. De proefpersonen waren of niet eerder behandeld of eerder behandeld met combinaties van (peg)interferon, ribavirine en/of sofosbuvir, en ontvingen Maviret volgens een goedgekeurde behandelduur gedurende 8, 12 of 16 weken.

Van de 101 behandelde proefpersonen was de mediane leeftijd 58 jaar (bereik: 32-87); 53% had HCV-genotype 1, 27% had HCV-genotype 2, 15% had HCV-genotype 3, 4% had genotype 4; 59% was man; 73% was Kaukasisch; 80% was niet eerder behandeld voor HCV; 13% had cirrose en 65% had bij aanvang een fibrose stadium F0 of F1; 7% was CKD stadium 3b, 17% was CKD stadium 4 en 76% was CKD stadium 5 (allen ontvingen dialyse); 84 proefpersonen werden gedurende 8 weken behandeld, 13 proefpersonen werden gedurende 12 weken behandeld en 4 proefpersonen werden gedurende 16 weken behandeld.



De algehele SVR12 was 97% (98/101). Er was geen virologisch falen.

### Duurzaamheid van aanhoudende virologische respons

In een langetermijnfollow-uponderzoek (M13-576) behield 99,5% (374/376) van de volwassen proefpersonen die SVR12 hadden bereikt in eerdere klinische onderzoeken met Maviret de SVR tot aan hun laatste follow-upbezoek (mediane duur van follow-up: 35,5 maanden): 100%, 99,6% en 95,8% van de proefpersonen die respectievelijk 8, 12 en 16 weken behandeling met Maviret hadden gekregen. Van de 2 proefpersonen bij wie de SVR niet aanhield, had er 1 een late terugval na 390 dagen na behandeling met Maviret, en de andere proefpersoon herinfectie met een ander HCV-genotype.

### *Ouderen*

Aan de klinische studies met Maviret namen 328 patiënten van 65 jaar en ouder deel (13,8% van het totale aantal proefpersonen). De respons die in verschillende behandelingsgroepen werd waargenomen voor patiënten  $\geq$  65 jaar was vergelijkbaar met die voor patiënten  $<$  65 jaar oud.

### Pediatrische patiënten

De werkzaamheid, veiligheid en farmacokinetiek van Maviret bij kinderen van 3 tot 18 jaar werden aangetoond in een open-label studie die bestond uit twee delen: DORA deel 1 en deel 2.

In DORA deel 1 werden de veiligheid en werkzaamheid beoordeeld van Maviret 300 mg/120 mg (drie filmomhulde tabletten van 100 mg/40 mg) gedurende 8 of 16 weken bij 47 adolescenten van 12 tot 18 jaar. De mediane leeftijd was 14 jaar (bereik: 12 tot 17); 79% had HCV-genotype 1; 6% had HCV-genotype 2; 9% had HCV-genotype 3; 6% had HCV-genotype 4; 55% was vrouw; 11% was negroïde; 77% was niet eerder behandeld voor HCV; 23% was eerder behandeld met interferon; 4% had een co-infectie met hiv; geen van de proefpersonen had cirrose; het gemiddelde gewicht was 59 kg (bereik: 32 tot 109).

In DORA deel 1 was de algehele SVR12 100% (47/47). Geen enkele proefpersoon kreeg virologisch falen.

In DORA deel 2 werden de veiligheid en werkzaamheid beoordeeld van een op gewicht gebaseerde dosering van Maviret granulaat gedurende 8, 12 of 16 weken bij 80 kinderen van 3 tot 12 jaar. Achttien proefpersonen kregen de lagere startdosis en 62 proefpersonen kregen de uiteindelijk aanbevolen dosis. De mediane leeftijd was 7 jaar (bereik: 3 tot 11); 73% had HCV-genotype 1; 3% had HCV-genotype 2; 23% had HCV-genotype 3; 3% had HCV-genotype 4; 55% was vrouw; 6% was negroïde; 97,5% was niet eerder behandeld voor HCV; 2,5% was eerder behandeld met interferon; 1% had een co-infectie met hiv; geen van de proefpersonen had cirrose; het gemiddelde gewicht was 26 kg (bereik: 13 tot 44).

In DORA deel 2 was de algehele SVR12 voor de proefpersonen die de uiteindelijke aanbevolen dosis ontvingen 98,4% (61/62). Geen enkele proefpersoon die de uiteindelijke aanbevolen dosis ontving kreeg virologisch falen. Eén kind van 9 jaar met een HCV GT3b-infectie die de lagere startdosis ontving, kreeg virologisch falen. Het kind had K30R en V31M bij aanvang en tijdens de behandeling optredende Y93H bij een recidief in NS5A; substituties bij aanvang of tijdens de behandeling werden niet waargenomen in NS3.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

De farmacokinetische eigenschappen van de bestanddelen van Maviret staan in tabel 12.

**Tabel 12: Farmacokinetische eigenschappen van de bestanddelen van Maviret bij gezonde proefpersonen**

	<b>Glecaprevir</b>	<b>Pibrentasvir</b>
<b>Absorptie</b>		
T <sub>max</sub> (u) <sup>a</sup> van tabletten	5,0	5,0
T <sub>max</sub> (u) <sup>a</sup> van granulaat	3,0 - 4,0	3,0 - 5,0
Effect van maaltijd (t.o.v. nuchter) <sup>b</sup> bij tabletten (volwassenen)	↑ 83-163%	↑ 40-53%
Effect van maaltijd (t.o.v. nuchter) <sup>b</sup> bij granulaat	↑ 131-168%	↑ 56-115%
<b>Distributie</b>		
% gebonden aan menselijke plasma-eiwitten	97,5	> 99,9
Bloed-plasmaratio	0,57	0,62
<b>Biotransformatie</b>		
Biotransformatie	secundair	geen
<b>Eliminatie</b>		
Belangrijkste eliminatieroute	Uitscheiding via gal	Uitscheiding via gal
t <sub>1/2</sub> (u) bij steady-state	6 - 9	23 - 29
% dosis in urine uitgescheiden <sup>c</sup>	0,7	0
% dosis in feces uitgescheiden <sup>c</sup>	92,1 <sup>d</sup>	96,6
<b>Transport</b>		
Substraat van transporter	P-gp, BCRP en OATP1B1/3	P-gp en BCRP niet uitgesloten

- a. Mediane T<sub>max</sub> na eenmalige dosis glecaprevir en pibrentasvir bij gezonde proefpersonen.  
 b. Gemiddelde systemische blootstelling met matig vetrijke tot zeer vetrijke maaltijden.  
 c. Toediening van eenmalige dosis [<sup>14</sup>C]glecaprevir of [<sup>14</sup>C]pibrentasvir in massabalansstudies.  
 d. Oxidatieve metabolieten of hun bijproducten vertegenwoordigden 26% van de radioactieve dosis. In het plasma werden geen metabolieten van glecaprevir gevonden.

Na 3 dagen monotherapie met alleen glecaprevir 300 mg per dag (N=6) of alleen pibrentasvir 120 mg per dag (N=8) was de geometrische gemiddelde AUC<sub>24</sub> bij patiënten met een chronische hepatitis C-infectie zonder cirrose 13.600 ng•u/ml voor glecaprevir en 459 ng•u/ml voor pibrentasvir. Schatting van de farmacokinetische parameters door middel van populatiefarmacokinetische modellen had een inherente onzekerheid welke werd veroorzaakt door non-lineariteit van de dosis en een kruisinteractie tussen glecaprevir en pibrentasvir. Op basis van populatiefarmacokinetische modellen voor Maviret bij chronische hepatitis C-patiënten was bij proefpersonen zonder cirrose (N=1.804) voor glecaprevir en pibrentasvir de steady-state-AUC<sub>24</sub> respectievelijk 4.800 en 1.430 ng•u/ml, en bij proefpersonen met cirrose (N=280) respectievelijk 10.500 en 1530 ng•u/ml. Ten opzichte van gezonde vrijwilligers (N=230) was de populatieschatting van de AUC<sub>24,ss</sub> vergelijkbaar (10% verschil) voor glecaprevir en 34% lager voor pibrentasvir in met HCV geïnfecteerde proefpersonen zonder cirrose.

#### Lineariteit/non-lineariteit

De AUC van glecaprevir nam meer dan dosisproportioneel toe (1.200 mg QD had een factor 516 hogere blootstelling dan 200 mg QD), wat verband kan hebben met de saturatie van de opname- en effluxtransporters.

De AUC van pibrentasvir nam meer dan dosisproportioneel toe bij doses tot 120 mg (de blootstelling was met meer dan een factor 10 toegenomen bij 120 mg QD in vergelijking met 30 mg QD), maar vertoonde bij doses ≥ 120 mg een lineaire farmacokinetiek. De non-lineaire blootstellingstoename bij doses < 120 mg kan verband hebben met de saturatie van effluxtransporters.

De biologische beschikbaarheid van pibrentasvir bij gelijktijdige toediening met glecaprevir is een factor 3 hoger dan van pibrentasvir alleen. Glecaprevir wordt in mindere mate beïnvloed door gelijktijdige toediening met pibrentasvir.

#### Farmacokinetiek bij speciale populaties

##### *Ras/ethniciteit*

Er is geen dosisaanpassing nodig voor Maviret op basis van ras of ethniciteit.

##### *Geslacht*

Er is geen dosisaanpassing nodig voor Maviret op basis van geslacht.

##### *Ouderen*

Bij oudere patiënten is dosisaanpassing van Maviret niet noodzakelijk. Een populatiefarmacokinetische analyse bij met HCV geïnfekteerde proefpersonen liet zien dat binnen het geanalyseerde leeftijdsbereik (12-88 jaar) leeftijd geen klinisch relevant effect had op de blootstelling aan glecaprevir of pibrentasvir.

##### *Pediatrische patiënten*

Bij de aanbevolen doses op basis van het lichaamsgewicht van de patiënt viel de blootstelling aan glecaprevir en pibrentasvir bij kinderen van 3 tot < 12 jaar binnen het effectieve blootstellingsbereik van volwassenen in fase 2/3-onderzoeken. Maviret is beschikbaar als tablet voor kinderen van 12 tot 18 jaar of met een gewicht van meer dan 45 kg. Het granulaat werd niet bestudeerd bij kinderen ouder dan 12 jaar. De tabletten en het granulaat zijn niet onderling uitwisselbaar. De farmacokinetiek van glecaprevir en pibrentasvir is niet vastgesteld bij kinderen < 3 jaar of met een gewicht minder dan 12 kg.

##### *Nierfunctiestoornis*

De AUC van glecaprevir en pibrentasvir nam  $\leq 56\%$  toe bij niet met HCV geïnfekteerde proefpersonen met een lichte, matige, ernstige of eindstadium nierfunctiestoornis die niet werden gedialyseerd, in vergelijking met proefpersonen met een normale nierfunctie. De AUC's van glecaprevir en pibrentasvir waren bij van dialyse afhankelijke, niet met HCV geïnfekteerde proefpersonen met en zonder dialyse vergelijkbaar ( $\leq 18\%$  verschil). Bij populatiefarmacokinetische analyse van met HCV geïnfekteerde proefpersonen werd in vergelijking met proefpersonen met een normale nierfunctie een AUC-verhoging van 86% voor glecaprevir en 54% voor pibrentasvir waargenomen voor proefpersonen met nierziekte in het eindstadium, met of zonder dialyse. Grotere toename kan worden verwacht wanneer ongebonden concentraties worden overwogen.

In zijn algemeenheid waren de veranderingen in blootstelling aan Maviret bij met HCV geïnfekteerde proefpersonen met een nierfunctiestoornis met of zonder dialyse niet klinisch significant.

##### *Leverfunctiestoornis*

Bij de klinische dosis was de AUC van glecaprevir in vergelijking met niet met HCV geïnfekteerde proefpersonen met een normale leverfunctie 33% hoger bij proefpersonen met Child-Pugh A, 100% hoger bij proefpersonen met Child-Pugh B en een factor 11 hoger bij proefpersonen met Child-Pugh C. De AUC van pibrentasvir was bij proefpersonen met Child-Pugh A vergelijkbaar, bij proefpersonen met Child-Pugh B 26% hoger en bij proefpersonen met Child-Pugh C 114% hoger. Grotere toename kan worden verwacht wanneer ongebonden concentraties worden overwogen.

Populatiefarmacokinetische analyse liet zien dat na toediening van Maviret bij met HCV geïnfekteerde proefpersonen met gecompenseerde cirrose de blootstelling aan glecaprevir ongeveer 2 maal verhoogd was en de blootstelling aan pibrentasvir vergelijkbaar was met niet-cirrotische, met HCV geïnfekteerde proefpersonen. Het mechanisme voor de verschillen in blootstelling aan glecaprevir bij chronische hepatitis C-patiënten met of zonder cirrose is niet bekend.

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Glecaprevir en pibrentasvir waren niet genotoxisch in een reeks *in vitro* of *in vivo* uitgevoerde onderzoeken, waaronder een bacteriële mutageniteitstest, een test op chromosomale afwijkingen in humane lymfocyten uit perifeer bloed en micronucleustests bij knaagdieren *in vivo*. Er zijn geen carcinogeniteitsstudies met glecaprevir en pibrentasvir verricht.

Er is bij knaagdieren tot de hoogste onderzochte dosis geen effect op de paring, fertiliteit van vrouwtjes- of mannetjesdieren, of de vroege embryonale ontwikkeling waargenomen. De systemische blootstelling (AUC) aan glecaprevir en pibrentasvir was ongeveer 63 respectievelijk 102 maal hoger dan de blootstelling bij mensen in de aanbevolen dosering.

Bij dierreproductieonderzoek werden geen ongunstige effecten op de ontwikkeling waargenomen als de bestanddelen van Maviret afzonderlijk werden toegediend tijdens de organogenese bij blootstelling tot 53 maal (ratten; glecaprevir) of 51 maal en 1,5 maal (muizen respectievelijk konijnen; pibrentasvir) de blootstelling bij mensen bij de aanbevolen dosis Maviret. Vanwege maternale toxiciteit (anorexia, lager lichaamsgewicht en verminderde toename van het lichaamsgewicht) met enige embryofoetale toxiciteit (toename van het postimplantatieverlies en aantal resorpties en vermindering van het gemiddelde foetale lichaamsgewicht) kon glecaprevir bij konijnen niet worden beoordeeld bij klinische blootstellingen. Er waren met beide stoffen geen effecten op de ontwikkeling bij knaagdieren in peri-/postnatale ontwikkelingsstudies waarin de maternale systemische blootstelling (AUC) aan glecaprevir en pibrentasvir ongeveer 47 respectievelijk 74 maal de blootstelling was bij mensen in de aanbevolen dosering. Onveranderd glecaprevir was de overheersende component in de melk van zogende ratten, zonder dat dit effect had op de gezoogde jongen. Pibrentasvir was de enige component in de melk van zogende ratten, zonder dat dit effect had op de gezoogde jongen.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

#### Granulaat kern

Copovidon  
Tocofersolan  
Propyleenglycolmonocaprylaat  
Colloïdaal siliciumdioxide  
Natriumcroscarmellose (alleen in het glecaprevirgranulaat)  
Natriumstearylfumaraat

#### Granulaat coating

Hypromellose (E464)  
Lactosemonohydraat  
Titaniumdioxide  
Macrogol  
IJzeroxide rood (E172)  
IJzeroxide geel (E172)

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### 6.3 Houdbaarheid

3 jaar

#### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

#### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Maviret omhuld granulaat wordt geleverd in sachets van polyethyleentereftalaat (PET)/aluminium/polyethyleenfolie in dozen. Elke doos bevat 28 sachets.

#### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen**

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

### **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Duitsland

### **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/17/1213/003

### **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 26 juli 2017

Datum van laatste verlenging: 22 maart 2022

### **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

## **A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte van enkel de filmomhulde tabletten

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
DUITSLAND

of

AbbVie Logistics B.V  
Zuiderzeelaan 53  
8017 JV Zwolle  
NEDERLAND

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte van het omhuld granulaat in sachet

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

## **B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

## **C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

## **D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.



**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**BUITENVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Maviret 100 mg/40 mg filmomhulde tabletten  
glecaprevir/pibrentasvir

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOFFEN**

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg glecaprevir en 40 mg pibrentasvir.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

filmomhulde tabletten

84 (4 x 21) filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Duitsland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/17/1213/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

maviret 100 mg/40 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**  
**BINNENVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Maviret 100 mg/40 mg filmomhulde tabletten  
glecaprevir/pibrentasvir

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOFFEN**

Elke filmomhulde tablet bevat 100 mg glecaprevir en 40 mg pibrentasvir.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

filmomhulde tabletten

21 filmomhulde tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor oraal gebruik

Neem alle 3 de tabletten van 1 blister eenmaal daags met voedsel in

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Duitsland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/17/1213/001

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

maviret 100 mg/40 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTER**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Maviret 100 mg/40 mg tabletten  
glecaprevir/pibrentasvir

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

AbbVie (als logo)

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**DOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Maviret 50 mg/20 mg omhuld granulaat in sachet  
glecaprevir/pibrentasvir

**2. GEHALTE AAN WERKZAME STOFFEN**

Elk sachet bevat 50 mg glecaprevir en 20 mg pibrentasvir.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactose en propyleenglycol Zie de bijsluiter voor meer informatie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

omhuld granulaat

28 sachets

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor oraal gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**



**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Duitsland

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/17/1213/003

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

maviret 50 mg/20 mg

**17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

**18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC  
SN  
NN

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**SACHET**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)**

Maviret 50 mg/20 mg omhuld granulaat in sacht  
glecaprevir/pibrentasvir  
Voor oraal gebruik

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

**6. OVERIGE**

AbbVie (als logo)

## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Maviret 100 mg/40 mg filmomhulde tabletten** glecaprevir/pibrentasvir

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Maviret en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

#### **1. Wat is Maviret en waarvoor wordt dit middel ingenomen?**

Maviret is een antiviraal geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van een langdurige ('chronische') infectie met het hepatitis C-virus bij volwassenen en kinderen vanaf 3 jaar. Het hepatitis C-virus is een virus dat een infectie van de lever veroorzaakt. Maviret bevat de werkzame stoffen glecaprevir en pibrentasvir.

Dit middel werkt door te voorkomen dat het hepatitis C-virus zich vermenigvuldigt en nieuwe cellen infecteert. Daardoor kan de infectie uit het lichaam worden verdreven.

#### **2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- u bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- u heeft behalve hepatitis C nog andere ernstige leveraandoeningen.
- u gebruikt de volgende geneesmiddelen:
  - atazanavir (voor hiv-infectie)
  - atorvastatine of simvastatine (om het cholesterol in het bloed te verlagen)
  - carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, primidon (wordt gewoonlijk gebruikt voor de behandeling van epilepsie)
  - dabigatranetexilaat (om bloedstolsels te voorkomen)
  - middelen met ethinylestradiol (zoals anticonceptiegeneesmiddelen, waaronder vaginale ringen, transdermale pleisters en tabletten)
  - rifampicine (voor infecties)
  - sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) (kruideneesmiddel voor lichte depressie).

Als een van de bovenstaande situaties op u van toepassing is, neem dit middel dan niet in. Als u het niet zeker weet, neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt.

### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Als een van de volgende situaties op u van toepassing is, overleg dan met uw arts; het kan zijn dat uw arts u nauwkeuriger wil controleren:

- andere leverproblemen dan hepatitis C
- huidige of eerdere infectie met het hepatitis B-virus
- diabetes. Na start van de behandeling met dit middel moeten uw bloedsuikerspiegels nauwkeurig worden gecontroleerd en/of uw diabetesbehandeling worden aangepast. Sommige diabetespatiënten hadden na start van de behandeling met geneesmiddelen zoals dit middel een verlaagd suikergehalte in het bloed (hypoglykemie).

### **Bloedonderzoek**

Uw arts zal uw bloed onderzoeken voor, tijdens en na uw behandeling met dit middel. Dit gebeurt omdat uw arts dan kan:

- vaststellen of u Maviret moet gebruiken en hoe lang
- bevestigen dat uw behandeling heeft gewerkt en dat u geen hepatitis C-virus meer heeft.

### **Kinderen**

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen jonger dan 3 jaar of met een gewicht van minder dan 12 kg. Het gebruik van dit middel bij kinderen jonger dan 3 jaar of met een gewicht van minder dan 12 kg is nog niet onderzocht.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Maviret nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt als u een van de geneesmiddelen in de onderstaande tabel gebruikt. De arts zal de dosering van deze geneesmiddelen mogelijk moeten aanpassen.

<b>Geneesmiddelen die u moet melden aan uw arts voordat u dit middel gaat gebruiken</b>	
<b>Geneesmiddel</b>	<b>Doel van het geneesmiddel</b>
ciclosporine, tacrolimus	onderdrukken van het immuunsysteem
darunavir, efavirenz, lopinavir, ritonavir	behandeling van hiv-infectie
digoxine	behandeling van hartproblemen
fluvastatine, lovastatine, pitavastatine, pravastatine, rosuvastatine	verlagen van het cholesterolgehalte
warfarine en andere soortgelijke geneesmiddelen*	voorkomen van bloedstolsels

\*Het kan nodig zijn dat uw arts de frequentie van uw bloedonderzoek verhoogt om te controleren hoe goed uw bloed stolt.

Als één van de bovenstaande situaties op u van toepassing is (of u het niet zeker weet), neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt.

### **Zwangerschap en anticonceptie**

De gevolgen van Maviret gedurende de zwangerschap zijn niet bekend. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt, want het wordt niet aanbevolen om Maviret tijdens de zwangerschap te gebruiken. Anticonceptiemiddelen die ethinylestradiol bevatten, mogen niet samen met Maviret worden gebruikt.

### **Borstvoeding**

Als u borstvoeding geeft, overleg dan met uw arts voordat u Maviret gebruikt. Het is niet bekend of de twee geneesmiddelen in de moedermelk komen.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Maviret zou geen invloed moeten hebben op uw rijvaardigheid of uw vermogen gereedschap of machines te gebruiken.

### **Maviret bevat lactose**

Als uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit middel inneemt.

### **Maviret bevat natrium**

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) in elke tablet, dat wil zeggen dat het in wezen "natriumvrij" is.

## **3. Hoe neemt u dit middel in?**

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. Uw arts zal u vertellen hoe lang u dit middel moet blijven gebruiken. Maviret tabletten zijn bedoeld voor volwassenen, kinderen van 12 jaar en ouder, of kinderen die 45 kg of meer wegen. Maviret omhuld granulaat is bedoeld voor kinderen van 3 tot 12 jaar en een gewicht van 12 tot 45 kg.

### **Aanbevolen dosering**

De aanbevolen dosering voor volwassenen, kinderen van 12 jaar of ouder, of kinderen met een gewicht van minstens 45 kg is drie tabletten Maviret 100 mg/40 mg die eenmaal per dag samen moeten worden ingenomen. Drie tabletten in één blister is de dagelijkse dosis.

### **Hoe neemt u dit middel in?**

- Neem de tabletten in met voedsel.
- Slik de tabletten in hun geheel door.
- Kauw niet op de tabletten, maak de tabletten niet fijn en breek de tabletten niet door omdat het de hoeveelheid Maviret in uw bloed kan beïnvloeden.

Als u na het innemen van dit middel braakt (moet overgeven), kan dat van invloed zijn op de hoeveelheid van dit middel in uw bloed. Daardoor werkt dit middel mogelijk minder goed.

- Als u **minder dan 3 uur** na het innemen van dit middel moet braken, neem dan nog een dosis.
- Als u **langer dan 3 uur** na het innemen van dit middel moet braken, hoeft u tot uw volgende geplande dosis niet nog een dosis in te nemen.

### **Heeft u te veel van dit middel ingenomen?**

Als u per ongeluk meer dan de aanbevolen dosis heeft ingenomen, moet u onmiddellijk contact opnemen met uw arts of naar het dichtstbijzijnde ziekenhuis gaan. Houd de verpakking van het geneesmiddel bij de hand, zodat u de arts kan laten zien wat u heeft ingenomen.

### **Bent u vergeten dit middel in te nemen?**

Het is belangrijk dat u geen dosis van dit geneesmiddel overslaat.

Als u een dosis heeft overgeslagen, ga dan na hoeveel tijd er is verstreken sinds u uw laatste dosis van dit middel had moeten innemen:

- Als u dit opmerkt **binnen 18 uur** na het moment dat u dit middel meestal inneemt, neem de dosis dan alsnog zo snel mogelijk in. Neem de volgende dosis dan op het gebruikelijke tijdstip in.
- Als u dit opmerkt **18 uur of langer** na het moment dat u dit middel meestal inneemt, wacht dan en neem de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip in. Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

#### 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

**Neem contact op met uw arts of apotheker als u last krijgt van één van de volgende bijwerkingen:**

**Zeer vaak:** komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

- gevoel van ernstige vermoeidheid
- hoofdpijn

**Vaak:** komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- misselijkheid
- diarree
- gevoel van zwakte of gebrek aan energie (asthenie)
- verhoging van een laboratoriumwaarde voor de leverfunctie (bilirubine)

**Soms:** komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers

- zwelling van gezicht, lippen, tong, keel, buik, armen of benen

**Niet bekend:** kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

- jeuk

#### Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het [nationale meldsysteem zoals vermeld in Aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

#### 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de blister na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

#### 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

##### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn glecaprevir en pibrentasvir. Elke tablet bevat 100 mg glecaprevir en 40 mg pibrentasvir.
- De andere stoffen in dit middel zijn:
  - Tabletkern: copovidon (Type K 28), vitamine E polyethyleenglycolsuccinaat, watervrij colloïdaal silicium, propyleenglycolmonocaprylaat (type II), croscarmellose natrium, natriumstearylfumaraat.

- Filmomhulling tablet: hypromellose (E464), lactosemonohydraat, titaandioxide, macrogol 3350, ijzeroxide rood (E172).

Maviret bevat lactose en natrium. Zie rubriek 2.

### **Hoe ziet Maviret eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Maviret tabletten zijn roze, langwerpige, aan beide zijden bolle (biconvexe), filmomhulde tabletten (tabletten) met een afmeting van 18,8 mm x 10,0 mm, aan één zijde gemarkeerd met "NXT".

Maviret tabletten zijn verpakt in folieblisters met elk 3 tabletten. Maviret is beschikbaar in een verpakking van 84 tabletten met 4 doosjes die elk 21 filmomhulde tabletten bevatten.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse,  
67061 Ludwigshafen  
Duitsland

### **Fabrikant**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Duitsland

of

AbbVie Logistics B.V  
Zuiderzeelaan 53  
8017 JV Zwolle  
Nederland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

#### **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 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**

Lifepharma (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 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. K  
Tel: +44 (0)1628 561090

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

**Neem voor het aanvragen of beluisteren van deze bijsluiter <in braille>, <met grote letters> of <als geluidsband> contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

### **Maviret 50 mg/20 mg omhuld granulaat in sachet** glecaprevir/pibrentasvir

**Lees goed de hele bijsluiter voordat uw kind dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor uw kind.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met de arts of apotheker van uw kind.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan uw kind voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als uw kind.
- Krijgt uw kind last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt uw kind een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met de arts of apotheker van uw kind.

#### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Maviret en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag uw kind dit middel niet innemen of moet uw kind er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt uw kind dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie
7. Instructies voor gebruik

#### **1. Wat is Maviret en waarvoor wordt dit middel ingenomen?**

Maviret is een antiviraal geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van een langdurige ('chronische') infectie met het hepatitis C-virus bij kinderen vanaf 3 jaar. Het hepatitis C-virus is een virus dat een infectie van de lever veroorzaakt. Maviret bevat de werkzame stoffen glecaprevir en pibrentasvir.

Dit middel werkt door te voorkomen dat het hepatitis C-virus zich vermenigvuldigt en nieuwe cellen infecteert. Daardoor kan de infectie uit het lichaam worden verdreven.

#### **2. Wanneer mag uw kind dit middel niet innemen of moet uw kind er extra voorzichtig mee zijn?**

##### **Wanneer mag uw kind dit middel niet gebruiken?**

- Uw kind is allergisch voor glecaprevir, pibrentasvir of voor een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- Uw kind heeft behalve hepatitis C nog andere ernstige leveraandoeningen.
- Uw kind gebruikt de volgende geneesmiddelen:
  - atazanavir (voor een hiv-infectie)
  - atorvastatine of simvastatine (om het cholesterol in het bloed te verlagen)
  - carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne, primidon (wordt gewoonlijk gebruikt voor de behandeling van epilepsie)
  - dabigatranetexilaat (om bloedstolsels te voorkomen)
  - middelen met ethinylestradiol (zoals anticonceptiegeneesmiddelen, waaronder vaginale ringen, transdermale pleisters en tabletten)
  - rifampicine (voor infecties)
  - sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) (kruideneesmiddel voor lichte depressie).

Als een van de bovenstaande situaties op uw kind van toepassing is, geef dit middel dan niet aan uw kind. Als u het niet zeker weet, neem dan contact op met de arts of apotheker van uw kind voordat u dit middel aan uw kind geeft.

### **Wanneer moet uw kind extra voorzichtig zijn met dit middel?**

Als een van de volgende situaties op uw kind van toepassing is, overleg dan met de arts van uw kind; het kan zijn dat de arts uw kind nauwkeuriger wil controleren:

- andere leverproblemen dan hepatitis C
- een huidige of eerdere infectie met het hepatitis B-virus
- diabetes. Na start van de behandeling met dit middel moet de bloedsuikerspiegel van uw kind nauwkeurig worden gecontroleerd en/of de diabetesbehandeling van uw kind worden aangepast. Sommige diabetespatiënten hadden na start van de behandeling met geneesmiddelen zoals dit middel een verlaagd suikergehalte in het bloed (hypoglykemie).

### **Bloedonderzoek**

De arts zal het bloed van uw kind onderzoeken voor, tijdens en na de behandeling met dit middel. Dit gebeurt omdat de arts dan kan:

- vaststellen of uw kind dit middel moet gebruiken en hoe lang;
- bevestigen dat de behandeling heeft gewerkt en dat uw kind geen hepatitis C-virus meer heeft.

### **Kinderen jonger dan 3 jaar**

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen jonger dan 3 jaar of met een gewicht minder dan 12 kg. Het gebruik van dit middel bij kinderen jonger dan 3 jaar of met een gewicht minder dan 12 kg is nog niet onderzocht.

### **Gebruikt uw kind nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt uw kind naast Maviret nog andere geneesmiddelen, heeft uw kind dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat uw kind binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan de arts of apotheker van uw kind.

Neem contact op met de arts of apotheker van uw kind voordat uw kind dit middel gaat innemen als uw kind een van de geneesmiddelen in de onderstaande tabel gebruikt. De arts zal de dosering van deze geneesmiddelen mogelijk moeten aanpassen.

<b>Geneesmiddelen die u moet melden aan uw arts voordat uw kind dit middel gaat gebruiken</b>	
<b>Geneesmiddel</b>	<b>Doel van het geneesmiddel</b>
ciclosporine, tacrolimus	onderdrukken van het immuunsysteem
darunavir, efavirenz, lopinavir, ritonavir	behandeling van een hiv-infectie
digoxine	behandeling van hartproblemen
fluvastatine, lovastatine, pitavastatine, pravastatine, rosuvastatine	verlagen van het cholesterolgehalte
warfarine en andere soortgelijke geneesmiddelen*	voorkomen van bloedstolsels

\*Het kan nodig zijn dat de arts van uw kind de frequentie van zijn/haar bloedonderzoek verhoogt om te controleren hoe goed het bloed van uw kind stolt.

Als een van de bovenstaande situaties op uw kind van toepassing is (of u het niet zeker weet), neem dan contact op met de arts of apotheker van uw kind voordat uw kind dit middel inneemt.

### **Maviret bevat lactose**

Als de arts van uw kind u heeft meegedeeld dat uw kind bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met de arts van uw kind voordat uw kind dit middel inneemt.

### **Maviret bevat propyleenglycol**

Dit geneesmiddel bevat 4 mg propyleenglycol per sachet.

### **Maviret bevat natrium**

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per sachet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

## **3. Hoe neemt uw kind dit middel in?**

Geef dit geneesmiddel altijd precies aan uw kind zoals de arts of apotheker van uw kind u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met de arts of apotheker van uw kind. Maviret omhuld granulaat is bedoeld voor kinderen van 3 tot 12 jaar en een gewicht van 12 tot 45 kg. Maviret tabletten zijn bedoeld voor volwassenen, kinderen van 12 jaar en ouder, of kinderen die 45 kg of meer wegen.

De arts van uw kind zal u vertellen hoe lang uw kind dit middel moet blijven gebruiken.

### **Aanbevolen dosering**

De aanbevolen dosering voor kinderen van 3 tot 12 jaar oud wordt gebaseerd op hun lichaamsgewicht, zoals weergegeven in de tabel hieronder.

<b>Gewicht van het kind (kg)</b>	<b>Aantal sachets eenmaal daags</b>
12 tot 20 kg	3 sachets
20 tot 30 kg	4 sachets
30 tot 45 kg	5 sachets

Weegt uw kind 45 kg of meer? Overleg dan met de arts van uw kind over het geven van Maviret tabletten.

### **Hoe neemt uw kind dit middel in?**

- Geef dit middel eenmaal per dag net voor of na een tussendoortje of maaltijd.
- Meng alle korrels in het sachet met een kleine hoeveelheid aanbevolen voedsel en laat dit doorslikken. De granules mogen niet geplet of gekauwd worden (zie de 'Instructies voor gebruik' voor een lijst met aanbevolen voedsel).
- Geef Maviret granulaat niet via een voedingssonde.

Als uw kind na het innemen van dit middel braakt (moet overgeven), kan dat van invloed zijn op de hoeveelheid van dit middel in zijn/haar bloed. Daardoor werkt dit middel mogelijk minder goed.

- Als uw kind **minder dan 3 uur** na het innemen van dit middel moet braken, geef uw kind dan nog een dosis.
- Als uw kind **langer dan 3 uur** na het innemen van dit middel moet braken, hoeft u tot zijn/haar volgende geplande dosis niet nog een dosis te geven.

### **Heeft uw kind te veel van dit middel ingenomen?**

Als uw kind per ongeluk meer dan de aanbevolen dosis heeft ingenomen, moet u onmiddellijk contact opnemen met de arts van uw kind of naar het dichtstbijzijnde ziekenhuis gaan. Houd de verpakking van het geneesmiddel bij de hand, zodat u de arts kan laten zien wat uw kind heeft ingenomen.

### **Bent u vergeten dit middel aan uw kind te geven?**

Het is belangrijk dat uw kind geen dosis van dit geneesmiddel overslaat.

Als uw kind een dosis heeft overgeslagen, ga dan na hoeveel tijd er is verstreken sinds hij/zij de laatste dosis dit middel had moeten innemen:

- Als u dit opmerkt **binnen 18 uur** na het moment dat uw kind dit middel meestal inneemt, geef de dosis dan alsnog zo snel mogelijk aan uw kind. Geef de volgende dosis dan op het gebruikelijke tijdstip.
- Als u dit opmerkt **18 uur of langer** na het moment dat uw kind dit middel meestal inneemt, wacht dan en geef de volgende dosis op het gebruikelijke tijdstip. Geef geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met de arts of apotheker van uw kind.

#### 4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

**Neem contact op met de arts of apotheker van uw kind als uw kind last krijgt van één van de volgende bijwerkingen:**

**Zeer vaak:** komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

- gevoel van ernstige vermoeidheid
- hoofdpijn

**Vaak:** komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- misselijkheid
- diarree
- gevoel van zwakte of gebrek aan energie (asthenie)
- verhoging van een laboratoriumwaarde voor de leverfunctie (bilirubine)

**Soms:** komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers

- zwelling van gezicht, lippen, tong, keel, buik, armen of benen

**Niet bekend:** kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

- jeuk

#### Het melden van bijwerkingen

Krijgt uw kind last van bijwerkingen, neem dan contact op met de arts of apotheker van uw kind. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

#### 5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en het sachet na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de

juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

## 6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn glecaprevir en pibrentasvir. Elk sachet bevat 50 mg glecaprevir en 20 mg pibrentasvir.
- De andere stoffen in dit middel zijn: Copovidon, tocofersolan, propyleenglycolmonocaprylaat, colloïdaal siliciumdioxide, natriumcroscarmellose (alleen in het glecaprevirgranulaat), natriumstearylfumaraat, hypromellose (E464), lactosemonohydraat, titaandioxide, macrogol, ijzeroxide rood (E172), ijzeroxide geel (E172).

Maviret bevat lactose, propyleenglycol en natrium. Zie rubriek 2.

### Hoe ziet Maviret eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Maviret omhuld granulaat wordt geleverd in sachets van polyester/aluminium/polyethyleenfolie in dozen. Elke doos bevat 28 sachets. Elk sachet bevat roze en gele korrels.

### Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Duitsland

### Fabrikant

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

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

#### **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 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

**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**

**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

**Neem voor het aanvragen of beluisteren van deze bijsluiter <in braille>, <met grote letters> of <als geluidsbestand> contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.**

**7. Instructies voor gebruik**

Lees rubriek 7 volledig door voordat u Maviret granulaat in sachets gaat gebruiken.

## Stap 1. Geef uw kind het aantal sachets dat de arts van uw kind heeft voorgeschreven

Gewicht van het kind (kg)	Aantal sachets eenmaal daags	Hoeveelheid voedsel (ongeveer)
Van 12 tot 20 kg	3 sachets	Ongeveer 1-2 theelepels (5-10 ml) van het aanbevolen voedsel dat bij stap 2 staat
Van 20 tot 30 kg	4 sachets	
Van 30 tot 45 kg	5 sachets	

Weegt uw kind 45 kg of meer? Overleg dan met de arts van uw kind over het geven van Maviret tabletten.

Geef niet meer dan 5 sachets.

## Stap 2. Kies geschikt voedsel om te mengen met Maviret granulaat

Geschikt voedsel moet aan de lepel blijven plakken. Het moet zacht zijn, weinig water bevatten en kunnen worden doorgeslikt zonder kauwen.

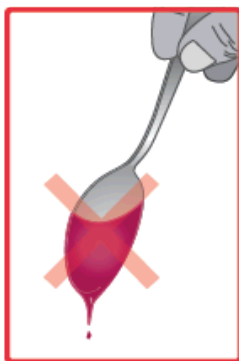


Voorbeelden van aanbevolen voedsel:

- ✓ Griekse yoghurt
- ✓ Roomkaas/zachte kaas
- ✓ Pindakaas
- ✓ Hazelnootpasta
- ✓ Dikke jam
- ✓ Ander voedsel dat aan de lepel blijft plakken

Let op: naast het voedsel dat wordt gebruikt om de korrels mee te mengen, moet Maviret ook op hetzelfde moment als een maaltijd of tussendoortje worden ingenomen, of direct erna. Het voedsel dat wordt gebruikt om de korrels mee te mengen, vervangt niet de maaltijd of snack die samen met Maviret moet worden genomen.

**Gebruik geen** voedsel dat van een lepel afdruipt, omdat het geneesmiddel dan snel kan oplossen, bitter kan smaken en minder werkzaam wordt. **Gebruik geen** voedsel waar uw kind allergisch voor is.



Voorbeelden van voedsel dat **niet** mag worden gebruikt:

- ✗ Vloeistoffen of waterig voedsel
- ✗ Appelmoes
- ✗ Voedsel of vloeistof dat verwarmd of bevroren is
- ✗ Brood of ander voedsel waarop moet worden gekauwd
- ✗ Andere yoghurt dan Griekse yoghurt
- ✗ Babyvoeding
- ✗ Voedsel dat van de lepel afdruipt

Neem voor meer informatie over geschikt voedsel contact op met de arts of apotheker van uw kind.

## Stap 3. Verzamel materialen



Leg de volgende artikelen klaar op een schoon oppervlak:

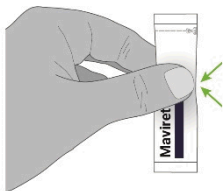
- Doos met sachets
- Zacht voedsel
- Schaaltje om in te mengen
- Theelepel
- Schaar





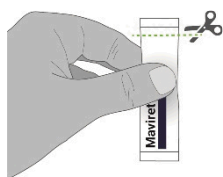
#### Stap 4. Meet de hoeveelheid voedsel af

- Doe een kleine hoeveelheid (1-2 theelepels of 5-10 ml) zacht voedsel in een schaaltje.
- De korrels in de sachets zijn heel klein. Als u het voedsel eerst in het schaaltje doet blijven de korrels beter in het schaaltje liggen.



#### Stap 5. Maak het sachet klaar voor gebruik

- Zoek de bovenkant van het sachet op. Deze bevindt zich aan de kant van de stippellijn.
- Houd het sachet rechtop en tik tegen de bovenkant van het sachet. Blijf tikken tot alle korrels naar de bodem zijn gevallen.
- Voel goed aan de bovenkant van het sachet of alle korrels naar de bodem zijn gevallen.



#### Stap 6. Knip de bovenkant van het sachet af

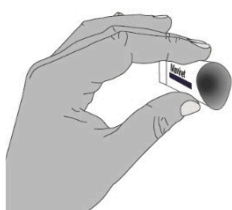
- Knijp het sachet in het midden dicht, boven de korrels in het sachet.
- Knip met een schaar de bovenkant in zijn geheel van het sachet af.

Wees voorzichtig: de korrels zijn klein en kunnen er gemakkelijk uitvallen.



#### Stap 7. Giet het sachet leeg

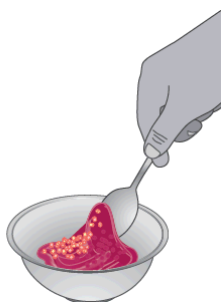
- Controleer of het sachet helemaal open is.
- Strooi voorzichtig alle korrels (roze en geel) uit het sachet in het schaaltje met voedsel.
- Tik tegen het zakje om alle korrels eruit te krijgen.
- Herhaal dit met elk zakje voor de dagelijkse dosis voor uw kind.



#### Stap 8. Controleer het sachet

Kijk in het sachet om te controleren of er geen korrels in achter zijn gebleven.

Laat **geen** korrels achter, omdat het geneesmiddel niet goed zal werken als de dosis niet volledig wordt genomen.



#### Stap 9. Meng

- Gebruik de theelepel om de korrels voorzichtig door het voedsel te roeren.
- Plet de korrels **niet**. Als de korrels worden geplet, smaken ze bitter.
- Bewaar het mengsel **niet**, maar geef het direct aan uw kind.

Als het mengsel niet binnen 5 minuten wordt gegeven, zal dit bitter smaken. Als het mengsel niet binnen 15 minuten wordt gegeven, is het geneesmiddel mogelijk minder werkzaam. Gooi het mengsel dan weg en begin opnieuw.



### Stap 10. Geef het geneesmiddel

- Schep een kleine hoeveelheid van het mengsel op de theelepel.
- Zorg dat uw kind het mengsel doorslikt zonder te kauwen.
- Herhaal dit tot uw kind het hele mengsel op heeft.
- Als er korrels zijn overgebleven, voeg dan meer voedsel toe en meng de korrels met het voedsel. Ga vervolgens verder met het geven van de dosis.
- Zorg dat uw kind de hele dosis van het geneesmiddel inneemt.

⚠ Als uw kind een dosis overslaat, kijk dan in rubriek 3 'Hoe neemt uw kind dit middel in?' voor meer informatie.



### Stap 11. Controleer de dosis voor de volgende dag

Controleer of er genoeg sachets zijn voor de volgende dosis Maviret van uw kind.

Voor het vervangen van sachets of een herhaling van het voorschrift kunt u contact opnemen met de arts of apotheker van uw kind.