

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Maviret 100 mg/40 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de glecaprevir e 40 mg de pibrentasvir.

### Excipiente com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 7,48 mg de lactose (como lactose mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimido revestido por película cor-de-rosa, oblongo, biconvexo, com dimensões de 18,8 mm x 10,0 mm e com a gravação 'NXT' numa das faces.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Maviret está indicado para o tratamento da infeção pelo vírus da hepatite C (VHC) crónica em adultos (ver secções 4.2, 4.4, e 5.1).

### 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Maviret deve ser iniciado e monitorizado por um médico com experiência no tratamento de doentes com infeção pelo VHC.

#### Posologia

A dose recomendada de Maviret é 300 mg/120 mg (três comprimidos de 100 mg/40 mg), tomados por via oral, uma vez por dia com alimentos (ver secção 5.2).

A duração recomendada do tratamento com Maviret para os doentes infetados com o genótipo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 do VHC com doença hepática compensada (com ou sem cirrose) é disponibilizada na Tabela 1 e Tabela 2.

**Tabela 1: Duração recomendada do tratamento com Maviret para doentes sem exposição anterior ao tratamento com VHC**

Genótipo	Duração recomendada do tratamento	
	Sem cirrose	Cirrose
Todos genótipos VHC	8 semanas	12 semanas

**Tabela 2: Duração recomendada do tratamento com Maviret para doentes que falharam terapia prévia com peginterferão (peg-IFN) + ribavirina +/- sofosbuvir, ou sofosbuvir + ribavirina**

Genótipo	Duração recomendada de tratamento	
	Sem cirrose	Cirrose
GT 1, 2, 4-6	8 semanas	12 semanas
GT 3	16 semanas	16 semanas

Para doentes que falharam em terapia prévia com um inibidor NS3/4A e/ou NS5A, ver secção 4.4.

#### *Omissão de doses*

Se houver omissão de uma dose de Maviret, a dose prescrita pode ser tomada no período de 18 horas após a hora em que era suposto ter sido tomada. Se tiverem decorrido mais de 18 horas depois da hora da toma habitual de Maviret, a dose esquecida **não** deve ser tomada e o doente deverá tomar a dose seguinte à hora habitual de acordo com o esquema posológico habitual. Os doentes devem ser instruídos a não tomarem uma dose a dobrar.

Se ocorrerem vômitos nas 3 horas após a toma da dose, deve ser tomada uma dose adicional de Maviret. Se ocorrerem vômitos mais de 3 horas após a toma da dose, não é necessária uma dose adicional de Maviret.

#### *Idosos*

Não é necessário ajuste posológico de Maviret em doentes idosos (ver secções 5.1 e 5.2).

#### *Compromisso renal*

Não é necessário ajuste posológico de Maviret em doentes com qualquer grau de compromisso renal incluindo doentes a fazer diálise (ver secções 5.1 e 5.2).

#### *Compromisso hepático*

Não é necessário ajuste posológico de Maviret em doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A). Maviret não é recomendado em doentes com compromisso hepático moderado (Child-Pugh B) e é contra-indicado em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh C) (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

#### *Doentes submetidos a transplante hepático*

Maviret pode ser utilizado durante um mínimo de 12 semanas em indivíduos submetidos a transplante hepático (ver secção 4.4). Um tratamento de 16 semanas deverá ser considerado em doentes infetados com o genótipo 3 que tenham experiência de tratamento com peg-IFN + ribavirina +/- sofosbuvir, ou sofosbuvir + ribavirina.

#### *Doentes com Coinfeção por VIH-1*

Seguir as recomendações posológicas nas Tabelas 1 e 2. Para recomendações posológicas com medicamentos antivirais contra o VIH, consultar a secção 4.5.

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de Maviret em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

#### Modo de administração

Via oral.

Os doentes devem ser instruídos a engolir os comprimidos inteiros com alimentos e a não mastigar, esmagar ou partir os comprimidos uma vez que pode alterar a biodisponibilidade dos medicamentos (ver secção 5.2).

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh C) (ver secções 4.2, 4.4 e 5.2).

Utilização concomitante com medicamentos contendo atazanavir, atorvastatina, sinvastatina, dabigatran etexilato, medicamentos contendo etinilestradiol, indutores potentes de gp-P e CYP3A (por exemplo rifampicina, carbamazepina, hipericão (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, fenitoína e primidona) (ver secção 4.5).

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Reativação do Vírus da Hepatite B

Foram notificados casos de reativação do vírus da hepatite B (VHB), alguns deles fatais, durante ou após o tratamento com medicamentos antivirais de ação direta. Antes do início do tratamento, deve ser efetuada a pesquisa do VHB em todos os doentes. Os doentes coinfectados por VHC/VHB estão em risco de reativação do VHB e, por conseguinte, devem ser monitorizados e controlados de acordo com as orientações clínicas atuais.

#### Doentes submetidos a transplante hepático

A segurança e eficácia de Maviret em doentes que foram submetidos a um transplante hepático não foram ainda avaliadas. O tratamento com Maviret nesta população de acordo com a posologia recomendada (ver secção 4.2) deve ser guiado por uma avaliação dos potenciais benefícios e riscos para cada doente.

#### Compromisso hepático

Maviret não é recomendado em doentes com compromisso hepático moderado (Child-Pugh B) e é contraindicado em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh C) (ver secções 4.2, 4.3 e 5.2).

#### Doentes que falharam um regime prévio contendo um inibidor NS5A-e/ou um NS3/4A

Os doentes infetados com genótipo 1 (e um número muito limitado de infetados com genótipo 4) com falência prévia em regimes que podem conferir resistência a glecaprevir/pibrentasvir foram estudados no estudo MAGELLAN-1 (secção 5.1). O risco de falência foi, como esperado, maior para aqueles expostos a ambas as classes. O algoritmo de resistência preditivo do risco de falência baseado na resistência basal ainda não foi estabelecido. A acumulação de resistência de dupla classe foi um achado geral para doentes que falharam em retratamento com glecaprevir/pibrentasvir no MAGELLAN-1. Não há dados de retratamento disponíveis para doentes infetados com genótipos 2, 3, 5 ou 6. Maviret não é recomendado para o retratamento de doentes com exposição prévia a inibidores NS3/4A e/ou NS5A

#### Interações medicamentosas

A coadministração não está recomendada com vários medicamentos como detalhado na secção 4.5.

## Lactose

Maviret contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

### Potencial de Maviret para afetar outros medicamentos

Glecaprevir e pibrentasvir são inibidores da glicoproteína-P (gp-P), da proteína de resistência do cancro da mama (BCRP) e polipeptídeo transportador do anião orgânico (OATP) 1B1/3. A coadministração com Maviret pode aumentar as concentrações plasmáticas de medicamentos que são substratos da gp-P (por exemplo, dabigatranato etexilato, digoxina), BCRP (por exemplo, rosuvastatina), ou OATP1B1/3 (por exemplo, atorvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, sinvastatina). Para recomendações específicas de interações com substratos sensíveis da P-gp, BCRP, e OATP1B1/3 ver a Tabela 3. Para outros substratos P-gp, BCRP, ou OATP1B1/3, pode ser necessário ajuste de dose.

Glecaprevir e pibrentasvir são inibidores fracos *in vivo* do citocromo P450 (CYP) 3A e uridina glucuronosiltransferase (UGT) 1A1. Não são esperados aumentos clinicamente significativos quando Maviret é coadministrado com substratos sensíveis do CYP3A (midazolam, felodipina) ou UGT1A1 (raltegravir).

Quer glecaprevir quer pibrentasvir inibem *in vitro* a bomba de exportação de sais biliares (BSEP).

Não é expectável inibição significativa do CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A6, UGT1A9, UGT1A4, UGT2B7, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 ou MATE2K.

### Doentes tratados com antagonistas da vitamina K

Dado que a função hepática se pode alterar durante o tratamento com Maviret, é recomendada uma monitorização atenta dos valores da relação normalizada internacional (INR, *International Normalised Ratio*).

### Potencial de outros medicamentos para afetar Maviret

#### *Utilização com indutores potentes de P-gp e CYP3A*

Os medicamentos que são potentes indutores de P-gp e CYP3A (por exemplo rifampicina, carbamazepina, hipericão (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, fenitoína e primidona) podem reduzir significativamente as concentrações plasmáticas de glecaprevir e pibrentasvir e podem reduzir o efeito terapêutico de Maviret ou perda de resposta virológica. A coadministração de tais medicamentos com Maviret está contraindicada (ver secção 4.3).

A coadministração de Maviret com medicamentos que são indutores moderados P-gp/CYP3A pode reduzir as concentrações plasmáticas de glecaprevir e pibrentasvir (por exemplo oxcarbazepina, eslicarbazepina, lumacaftor, crizotinib). A coadministração de indutores moderados não é recomendada (ver secção 4.4).

Glecaprevir e pibrentasvir são substratos dos transportadores de efluxo gp-P e/ou BCRP. Glecaprevir é também um substrato dos transportadores de captação hepática OATP1B1/3. A coadministração de Maviret com medicamentos que inibem a gp-P e a BCRP (por exemplo ciclosporina, cobicistate, dronedarona, itraconazol, cetoconazol, ritonavir) pode retardar a eliminação de glecaprevir e pibrentasvir e assim aumentar a exposição ao plasma dos antivirais. Medicamentos que inibam OATP1B1/3 (por exemplo elvitegravir, ciclosporina, darunavir, lopinavir) aumentam as concentrações sistémicas de glecaprevir.

## Interações medicamentosas estabelecidas e outras potenciais interações

A tabela 3 apresenta o efeito da Razão das médias dos quadrados mínimos (Intervalo de Confiança de 90%) na concentração de Maviret e alguns medicamentos concomitantes frequentes. A direção das setas indica a direção da alteração nas exposições ( $C_{max}$ , AUC e  $C_{min}$ ) de glecaprevir, pibrentasvir e do medicamento coadministrado  $\uparrow$  = aumento (mais de 25%),  $\downarrow$  = diminuição (mais de 20%),  $\leftrightarrow$  = sem alteração (igual ou inferior a uma diminuição de 20% ou um aumento de 25%). Isto não é uma lista exclusiva.

**Tabela 3: Interações entre Maviret e outros medicamentos**

Medicamento por áreas terapêuticas/meccanismo de interação possível	Efeito nos níveis dos medicamentos	$C_{max}$	AUC	$C_{min}$	Comentários clínicos
<b>ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DA ANGIOTENSINA II</b>					
Losartan 50 mg dose única	$\uparrow$ losartan	2,51 (2,00; 3,15)	1,56 (1,28; 1,89)	--	Não é necessário ajuste da dose.
	$\uparrow$ losartan ácido carboxílico	2,18 (1,88; 2,53)	1,14 (1,04; 1,25)	--	
Valsartan 80 mg dose única  (Inibição de OATP1B1/3)	$\uparrow$ valsartan	1,36 (1,17; 1,58)	1,31 (1,16; 1,49)	--	Não é necessário ajuste da dose.
<b>ANTIARRÍTMICOS</b>					
Digoxina 0,5 mg dose única  (Inibição da gp-P)	$\uparrow$ digoxina	1,72 (1,45; 2,04)	1,48 (1,40; 1,57)	--	Recomenda-se precaução e monitorização da concentração terapêutica de digoxina.
<b>ANTICOAGULANTES</b>					
Dabigatranó etexilato 150 mg dose única  (Inibição da gp-P)	$\uparrow$ dabigatranó	2,05 (1,72; 2,44)	2,38 (2,11; 2,70)	--	A coadministração é contraindicada (ver secção 4.3).
<b>ANTICONVULSIVANTES</b>					
Carbamazepina 200 mg duas vezes por dia  (Indução da gp-P/CYP3A)	$\downarrow$ glecaprevir	0,33 (0,27; 0,41)	0,34 (0,28; 0,40)	--	A coadministração pode levar a efeito terapêutico reduzido de Maviret e é contraindicada (ver secção 4.3)..
	$\downarrow$ pibrentasvir	0,50 (0,42; 0,59)	0,49 (0,43; 0,55)	--	
Fenitoína, fenobarbital, primidona	Não estudado. Esperado: $\downarrow$ glecaprevir e $\downarrow$ pibrentasvir				
<b>ANTIMICOBACTERIANOS</b>					
Rifampicina 600 mg dose única  (Inibição de OATP1B1/3)	$\uparrow$ glecaprevir	6,52 (5,06; 8,41)	8,55 (7,01; 10,4)	--	A coadministração é contraindicada (ver secção 4.3).
	$\leftrightarrow$ pibrentasvir	$\leftrightarrow$	$\leftrightarrow$	--	
Rifampicina 600 mg uma vez por dia <sup>a</sup>  (Indução da gp-P/BCRP/CYP3A)	$\downarrow$ glecaprevir	0,14 (0,11; 0,19)	0,12 (0,09; 0,15)	--	
	$\downarrow$ pibrentasvir	0,17 (0,14; 0,20)	0,13 (0,11; 0,15)	--	

<b>MEDICAMENTOS CONTENDO ETINILESTRADIOL</b>					
Etinilestradiol (EE)/Norgestimato 35 µg/250 µg uma vez por dia	↑ EE	1,31 (1,24; 1,38)	1,28 (1,23; 1,32)	1,38 (1,25; 1,52)	A coadministração de Maviret com produtos contendo etinilestradiol é contraindicada devido ao risco de aumentos da ALT (ver secção 4.3). Não é necessário ajuste da dose com levonorgestrel, noretindrona ou norgestimato como progestativo contraceptivo.
	↑ norelgestromina	↔	1,44 (1,34; 1,54)	1,45 (1,33; 1,58)	
	↑ norgestrel	1,54 (1,34; 1,76)	1,63 (1,50; 1,76)	1,75 (1,62; 1,89)	
EE/Levonorgestrel 20 µg/100 µg uma vez por dia	↑ 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>PREPARAÇÕES DE PLANTAS MEDICINAIS</b>					
Hiperício ( <i>Hypericum perforatum</i> )  (Indução da gp-P/CYP3A)	Não estudado. Esperado: ↓ glecaprevir e ↓ pibrentasvir				A coadministração pode levar a efeito terapêutico reduzido de Maviret e é contraindicada (ver secção 4.3).
<b>AGENTES ANTIVIRAIS ANTI-VIH</b>					
Atazanavir + ritonavir 300/100 mg uma vez por dia <sup>b</sup>	↑ glecaprevir	≥4,06 (3,15; 5,23)	≥6,53 (5,24; 8,14)	≥14,3 (9,85; 20,7)	A coadministração com atazanavir é contraindicada devido ao risco de elevação da ALT (ver secção 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 uma vez por dia	↑ glecaprevir	3,09 (2,26; 4,20)	4,97 (3,62; 6,84)	8,24 (4,40; 15,4)	A coadministração com darunavir não é recomendada.
	↔ pibrentasvir	↔	↔	1,66 (1,25; 2,21)	
Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato 600/200/300 mg uma vez por dia	↑ tenofovir	↔	1,29 (1,23; 1,35)	1,38 (1,31; 1,46)	A coadministração com efavirenz pode levar a uma redução do efeito terapêutico de Maviret e não é recomendada. Não se esperam interações clinicamente significativas com tenofovir disoproxil fumarato.
	O efeito de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato em glecaprevir e pibrentasvir não foi diretamente quantificado neste estudo, mas as exposições de glecaprevir e pibrentasvir foram significativamente mais baixas do que os controlos históricos.				
Elvitegravir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir alafenamida  (Inibição da gp-P, BCRP e OATP pelo cobicistate, inibição do OATP pelo elvitegravir)	↔ tenofovir	↔	↔	↔	Não é necessário ajuste da dose.
	↑ glecaprevir	2,50 (2,08; 3,00)	3,05 (2,55; 3,64)	4,58 (3,15; 6,65)	
	↑ pibrentasvir	↔	1,57 (1,39; 1,76)	1,89 (1,63; 2,19)	
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg uma vez por dia	↑ glecaprevir	2,55 (1,84; 3,52)	4,38 (3,02; 6,36)	18,6 (10,4; 33,5)	A coadministração não é recomendada.
	↑ pibrentasvir	1,40 (1,17; 1,67)	2,46 (2,07; 2,92)	5,24 (4,18; 6,58)	

Raltegravir 400 mg duas vezes por dia  (Inibição da UGT1A1)	↑ raltegravir	1,34 (0,89; 1,98)	1,47 (1,15; 1,87)	2,64 (1,42; 4,91)	Não é necessário ajuste da dose.
<b>AGENTES ANTIVIRAIS ANTI-VHC</b>					
Sofosbuvir 400 mg dose única  (Inibição da gp- P/BCRP)	↑ sofosbuvir	1,66 (1,23; 2,22)	2,25 (1,86; 2,72)	--	Não é necessário ajuste da dose.
	↑ GS-331007	↔	↔	1,85 (1,67; 2,04)	
	↔ glecaprevir	↔	↔	↔	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	↔	
<b>INIBIDORES DA HMG-CoA REDUTASE</b>					
Atorvastatina 10 mg uma vez por dia  (Inibição da OATP1B1/3, gp-P, BCRP, CYP3A)	↑ atorvastatina	22,0 (16,4; 29,5)	8,28 (6,06; 11,3)	--	A coadministração com atorvastatina e sinvastatina é contraindicada (ver secção 4.3).
Sinvastatina 5 mg uma vez por dia  (Inibição da OATP1B1/3, P-gp, BCRP)	↑ sinvastatina	1,99 (1,60; 2,48)	2,32 (1,93; 2,79)	--	
	↑ ácido de sinvastatina	10,7 (7,88; 14,6)	4,48 (3,11; 6,46)	--	
Lovastatina 10 mg uma vez por dia  (Inibição da OATP1B1/3, P-gp. BCRP)	↑ lovastatina	↔	1,70 (1,40; 2,06)	--	A coadministração não é recomendada. Se utilizada, a lovastatina não deve exceder uma dose de 20 mg/dia e os doentes devem ser monitorizados.
	↑ ácido de lovastatina	5,73 (4,65; 7,07)	4,10 (3,45; 4,87)	--	
Pravastatina 10 mg uma vez por dia  (Inibição de OATP1B1/3)	↑ pravastatina	2,23 (1,87; 2,65)	2,30 (1,91; 2,76)	--	Recomenda-se precaução. A dose de pravastatina não deve exceder 20 mg por dia e a dose de rosuvastatina não deve exceder 5 mg por dia.
Rosuvastatina 5 mg uma vez por dia  (Inibição de OATP1B1/3, BCRP)	↑ rosuvastatina	5,62 (4,80; 6,59)	2,15 (1,88; 2,46)	--	
Fluvastatina, Pitavastatina	Não estudado. Esperado: ↑ fluvastatina e ↑ pitavastatina				As interações com fluvastatina e pitavastatina são prováveis pelo que se recomenda precaução, durante a combinação. Recomenda-se uma dose baixa da estatina no início do tratamento com AAD.

<b>IMUNOSSUPRESSORES</b>					
Ciclosporina 100 mg dose única	↑ gle caprevir <sup>c</sup>	1,30 (0,95; 1,78)	1,37 (1,13; 1,66)	1,34 (1,12; 1,60)	Não é recomendada a utilização de Maviret em doentes que necessitam de doses estáveis de ciclosporina > 100 mg por dia. Se a combinação for inevitável, a utilização pode ser considerada se o benefício superar o risco com uma estreita monitorização clínica.
	↑ pibrentasvir	↔	↔	1,26 (1,15; 1,37)	
Ciclosporina 400 mg dose única	↑ glecaprevir	4,51 (3,63; 6,05)	5,08 (4,11; 6,29)	--	
	↑ pibrentasvir	↔	1,93 (1,78; 2,09)	--	
Tacrolímus 1 mg dose única  (CYP3A4 e inibição da P-gp)	↑ tacrolímus	1,50 (1,24; 1,82)	1,45 (1,24; 1,70)	--	
	↔ glecaprevir	↔	↔	↔	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	↔	
<b>INIBIDORES DA BOMBA DE PROTÕES</b>					
Omeprazol 20 mg uma vez por dia  (Aumento do valor o pH gástrico)	↓ glecaprevir	0,78 (0,60; 1,00)	0,71 (0,58; 0,86)	--	A coadministração de Maviret com omeprazol 40 mg uma vez por dia pode levar a uma redução do efeito terapêutico e não é recomendada.
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Omeprazol 40 mg uma vez por dia (1 hora antes do pequeno-almoço)	↓ glecaprevir	0,36 (0,21; 0,59)	0,49 (0,35; 0,68)	--	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Omeprazol 40 mg uma vez por dia (à noite sem alimentos)	↓ glecaprevir	0,54 (0,44; 0,65)	0,51 (0,45; 0,59)	--	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	

<b>ANTAGONISTAS DA VITAMINA K</b>		
Antagonistas da vitamina K	Não estudado.	Recomenda-se uma monitorização cuidadosa da INR com todos os antagonistas da vitamina K. Tal deve-se a alterações na função hepática durante o tratamento com Maviret.

AA=antivirais de ação direta

- Efeito da rifampicina em glecaprevir e pibrentasvir 24 horas após a dose final de rifampicina.
- É reportado um efeito de atazanavir e ritonavir na primeira dose de glecaprevir e pibrentasvir.
- Doentes transplantados com infeção pelo VHC que receberam uma dose diária igual ou inferior a 100 mg de ciclosporina, apresentaram concentrações de glecaprevir 4 vezes mais elevadas comparativamente com aqueles que não receberam ciclosporina.

Foram realizados estudos adicionais de interação medicamentosa com os seguintes medicamentos que não revelaram interações clinicamente significativas com Maviret: abacavir, amlodipina, buprenorfina, cafeína, dextrometorfano, dolutegravir, emtricitabina, felodipina, lamivudina, lamotrigina, metadona, midazolam, naloxona, noretindrona ou outros contraceptivos contendo apenas progestagénios, rilpivirina, tenofovir alafenamida e tolbutamida.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Gravidez

Os dados sobre a utilização de glecaprevir ou pibrentasvir em mulheres grávidas, são limitados (menos de 300 gravidezes expostas) ou inexistentes.

Estudos em ratos/ratinhos com glecaprevir ou pibrentasvir não indicam efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva. Foi observada toxicidade materna associada a perda embrio-fetal no coelho com glecaprevir o que impediu a avaliação de glecaprevir em exposições clínicas nesta espécie (ver secção 5.3). Como medida de precaução, a utilização de Maviret não é recomendada durante a gravidez.

##### Amamentação

Não se sabe se glecaprevir ou pibrentasvir são excretados no leite materno. Os dados farmacocinéticos disponíveis em animais mostraram a excreção de glecaprevir e pibrentasvir no leite (para mais pormenores ver secção 5.3). Não se pode excluir um risco para o lactente em amamentação. Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Maviret tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

##### Fertilidade

Não existem dados no ser humano sobre o efeito de glecaprevir e/ou pibrentasvir na fertilidade. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos de glecaprevir ou pibrentasvir na fertilidade com exposições superiores às exposições em humanos na dose recomendada (ver secção 5.3).

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Maviret sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

## 4.8 Efeitos indesejáveis

### Resumo do perfil de segurança

A avaliação de segurança de Maviret em indivíduos tratados durante 8, 12 ou 16 semanas com doença hepática compensada (com ou sem cirrose) baseou-se em estudos de Fase 2 e 3 que avaliaram aproximadamente 2.300 indivíduos. As reações adversas mais frequentemente notificadas (incidência  $\geq 10\%$ ) foram cefaleia e fadiga. Menos de 0,1% dos indivíduos tratados com Maviret teve reações adversas graves (acidente isquêmico transitório). A proporção de indivíduos tratados com Maviret que descontinuaram permanentemente o tratamento devido a reações adversas foi de 0,1%. O tipo e gravidade das reações adversas em indivíduos com cirrose foram no geral comparáveis às observadas em indivíduos sem cirrose.

### **Resumo em tabela das reações adversas**

As seguintes reações adversas foram identificadas em doentes tratados com Maviret. As reações adversas estão indicadas por classes de sistemas de órgãos e frequência. As frequências são definidas da seguinte forma: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) ou muito raros ( $< 1/10.000$ ).

**Tabela 4: Reações adversas identificadas com Maviret**

Frequência	Reações adversas
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	
Muito frequentes	cefaleias
<i>Doenças gastrointestinais</i>	
Frequentes	diarreia, náuseas
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	
Muito frequentes	fadiga
Frequentes	astenia

### Descrição das reações adversas selecionadas

#### *Reações adversas em indivíduos com compromisso renal grave incluindo indivíduos em diálise*

A segurança de Maviret em indivíduos com doença renal crônica (Estadio 4 ou Estadio 5 incluindo indivíduos a fazer diálise) e infecção crônica pelo VHC genótipos 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, com doença hepática compensada (com ou sem cirrose) foi avaliada em 104 indivíduos (EXPEDITION-4). As reações adversas mais frequentes em indivíduos com compromisso renal grave foram prurido (17%) e fadiga (12%).

#### *Aumentos da bilirrubina sérica*

Foram observados aumentos na bilirrubina total de pelo menos 2x o limite superior normal (LSN) em 1,3% dos indivíduos relacionados com a inibição mediada por glecaprevir dos transportadores e do metabolismo da bilirrubina. Os aumentos da bilirrubina foram assintomáticos, transitórios e ocorreram tipicamente no início do tratamento. Os aumentos da bilirrubina foram predominantemente indiretos e não associados com aumentos de ALT. Hiperbilirrubinemia direta foi reportada em 0,3% dos indivíduos.

### Notificação de suspeita de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## 4.9 Sobredosagem

As doses mais elevadas documentadas e administradas a voluntários saudáveis foram de 1.200 mg uma vez por dia durante 7 dias para glecaprevir e 600 mg uma vez por dia durante 10 dias para pibrentasvir. Foram observados aumentos assintomáticos de ALT sérica ( $>5x$  LSN) em 1 dos 70 indivíduos saudáveis após doses múltiplas de glecaprevir (700 mg ou 800 mg) uma vez por dia durante  $\geq 7$  dias. Em caso de sobredosagem, o doente deve ser monitorizado para quaisquer sinais e sintomas de toxicidades (ver secção 4.8). Deve instituir-se imediatamente um tratamento sintomático adequado. Glecaprevir e pibrentasvir não são significativamente removidos por hemodiálise.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antiviral de ação direta, código ATC: **ainda não atribuído**

#### Mecanismo de ação

Maviret é uma associação de dose fixa de dois agentes antivirais de ação direta, pan-genotípicos, glecaprevir (inibidores da protease da NS3/4A) e pibrentasvir (inibidor da NS5A), visando múltiplos passos no ciclo de vida viral do VHC.

#### *Glecaprevir*

Glecaprevir é um inibidor pan-genotípico da protease da NS3/4A do VHC, que é necessária para a clivagem proteolítica da poliproteína codificada do VHC (em formas maduras de proteínas NS3, NS4A, NS5A e NS5B) e é essencial para a replicação viral.

#### *Pibrentasvir*

Pibrentasvir é um inibidor pan-genotípico da NS5A do VHC, que é essencial para a replicação do ARN e estruturação dos viriões. O mecanismo de ação de pibrentasvir foi caracterizado com base na atividade antiviral da cultura celular e em estudos de identificação de resistência ao medicamento.

#### Atividade antiviral

Os valores de  $CE_{50}$  de glecaprevir e pibrentasvir contra replicões completos ou quiméricos que codificam NS3 ou NS5A de estirpes laboratoriais são apresentados na Tabela 5.

**Tabela 5. Atividade de glecaprevir e pibrentasvir contra linhas celulares nos replicões dos genótipos 1-6 do VHC**

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

ND = não disponível

A atividade *in vitro* de glecaprevir foi também estudada num ensaio bioquímico, com valores de  $CI_{50}$  igualmente baixos em vários genótipos.

Os valores de  $CE_{50}$  de glecaprevir e pibrentasvir contra replicões quiméricos que codificam NS3 ou NS5A de isolados clínicos são apresentados na Tabela 6.

**Tabela 6. Atividade de glecaprevir e pibrentasvir contra replicões transitórias contendo NS3 ou NS5A de isolados clínicos do VHC genótipos 1-6**

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

ND = não disponível

## Resistência

### *Em cultura de células*

As substituições de aminoácidos em NS3 ou NS5A selecionadas na cultura de células ou importantes para a classe dos inibidores foram caracterizadas fenotipicamente nos replicões.

As substituições importantes para a classe do inibidor da protease do VHC nas posições 36, 43, 54, 55, 56, 155, 166 ou 170 na NS3 não tiveram impacto na atividade de glecaprevir. As substituições na posição 168 do aminoácido na NS3 não tiveram impacto no genótipo 2, enquanto algumas substituições na posição 168 reduziram a suscetibilidade do glecaprevir em até 55 vezes (genótipos 1, 3, 4) ou reduziram a suscetibilidade em > 100 vezes (genótipo 6). Algumas substituições na posição 156 reduziram a suscetibilidade a glecaprevir (genótipos 1 a 4) em > 100 vezes. As substituições na posição 80 do aminoácido não reduziram a suscetibilidade ao glecaprevir com exceção de Q80R no genótipo 3a, que reduziu a suscetibilidade a glecaprevir em 21 vezes.

Substituições únicas importantes para a classe do inibidor da NS5A nas posições 24, 28, 30, 31, 58, 92 ou 93 na NS5A nos genótipos 1 a 6 não tiveram impacto na atividade de pibrentasvir. Especificamente no genótipo 3a, A30K ou Y93H não tiveram impacto na atividade de pibrentasvir. Algumas combinações de substituições nos genótipos 1a e 3a (incluindo A30K+Y93H no genótipo 3a) mostraram redução na suscetibilidade a pibrentasvir.

### *Em estudos clínicos*

#### Estudos em doentes sem exposição anterior ao tratamento e indivíduos com experiência no tratamento com peginterferão (pegIFN), ribavirina (RBV) e/ou sofosbuvir com ou sem cirrose

Vinte e dois dos aproximadamente 2.300 indivíduos tratados com Maviret durante 8, 12 ou 16 semanas em estudos clínicos de Fase 2 e 3 apresentaram falência virológica (2 com infecção pelo genótipo 1, 2 pelo genótipo 2, 18 pelo genótipo 3).

Entre os 2 indivíduos infetados pelo genótipo 1 que apresentaram falência virológica, um tinha substituições emergentes do tratamento de A156V em NS3 e Q30R/L31M/H58D em NS5A, e um teve Q30R/H58D (embora Y93N estivesse presente inicialmente e após o tratamento) em NS5A.

Entre os 2 indivíduos infetados pelo genótipo 2, não foram observadas nenhuma substituições emergentes do tratamento em NS3 ou NS5A (o polimorfismo M31 em NS5A estava presente inicialmente e após o tratamento em ambos os indivíduos).

Entre os 18 indivíduos infetados pelo genótipo 3 tratados com Maviret durante 8, 12 ou 16 semanas que apresentaram falência virológica, foram observadas em 11 indivíduos as substituições Y56H/N, Q80K/R, A156G, ou Q168L/R na NS3 emergentes do tratamento. A166S ou Q168R estavam presentes no início e após o tratamento em 5 indivíduos. As substituições M28G, A30G/K, L31F, P58T, ou Y93H em NS5A emergentes do tratamento foram observadas em 16 indivíduos e 13 indivíduos tinham A30K (n=9) ou Y93H (n=5) no início e após o tratamento.

#### Estudos em indivíduos com ou sem cirrose compensada que tinham experiência no tratamento com inibidores da NS5A ou da protease da NS3/4A

Dez dos 113 indivíduos tratados com Maviret no estudo MAGELLAN-1 durante 12 ou 16 semanas apresentaram falência virológica.

Entre os 10 indivíduos infetados pelo genótipo 1 com falência virológica, foram observadas em 7 indivíduos as substituições V36A/M, R155K/T, A156G/T/V, ou D168A/T na NS3 emergentes do tratamento. Cinco dos 10 tinham combinações de V36M, Y56H, R155K/T, ou D168A/E na NS3 no início e após o tratamento. Todos os indivíduos com falência virológica infetados pelo genótipo 1 tinham uma ou mais substituições L/M28M/T/V, Q30E/G/H/K/L/R, L31M, deleção de P32, H58C/D, ou Y93H na NS5A no início, com substituições adicionais emergentes do tratamento M28A/G, P29Q/R, Q30K, H58D, ou Y93H na NS5A observadas em 7 dos indivíduos na altura da falência.

#### Efeito de polimorfismos dos aminoácidos iniciais do VHC sobre os resultados do tratamento

Realizou-se uma análise agrupada em indivíduos sem exposição anterior ao tratamento e com experiência no tratamento com peginterferão, ribavirina e/ou sofosbuvir a receber Maviret nos estudos clínicos de Fase 2 e Fase 3 para explorar a associação entre os polimorfismos iniciais e os resultados do tratamento e para descrever as substituições vistas aquando da falência virológica. Os polimorfismos iniciais relativos a uma sequência de referência específica de subtipo nas posições dos aminoácidos 155, 156 e 168 em NS3 e 24, 28, 30, 31, 58, 92 e 93 em NS5A foram avaliados a um limiar de deteção de 15% por sequenciação de última geração. Os polimorfismos iniciais em NS3 foram detetados em 1,1% (9/845), 0,8% (3/398), 1,6% (10/613), 1,2% (2/164), 41,9% (13/31) e 2,9% (1/34) dos indivíduos com infeção pelo VHC genótipo 1, 2, 3, 4, 5 e 6, respetivamente. Os polimorfismos iniciais em NS5A foram detetados em 26,8% (225/841), 79,8% (331/415), 22,1% (136/615), 49,7% (80/161), 12,9% (4/31) e 54,1% (20/37) dos indivíduos com infeção pelo VHC genótipo 1, 2, 3, 4, 5 e 6, respetivamente.

*Genótipo 1, 2, 4, 5, e 6:* Os polimorfismos iniciais nos genótipos 1, 2, 4, 5 e 6 não tiveram impacto no resultado do tratamento.

*Genótipo 3:* Para indivíduos que receberam o regime recomendado (n=309), os polimorfismos iniciais em NS5A (incluindo Y93H) ou NS3 não tiveram um impacto relevante nos resultados do tratamento. Todos os indivíduos (15/15) com Y93H e 75% (15/20) com A30K em NS5A iniciais atingiram RVS12. A prevalência global de A30K e Y93H iniciais foi de 6,5% e 4,9%, respetivamente. A capacidade para avaliar o impacto dos polimorfismos iniciais em NS5A foi limitada entre os indivíduos sem exposição anterior ao tratamento com cirrose e nos indivíduos com experiência no tratamento devido à baixa prevalência de A30K (1,6%, 2/128) ou Y93H (3,9%, 5/128).

#### Resistência cruzada

Dados *in vitro* indicam que a maioria das substituições associadas à resistência em NS5A nas posições dos aminoácidos 24, 28, 30, 31, 58, 92 ou 93 que conferem resistência a ombitasvir, daclatasvir,

ledipasvir, elbasvir ou velpatasvir permaneceram suscetíveis a pibrentasvir. Algumas associações de substituições de NS5A nestas posições mostraram reduções nas suscetibilidades a pibrentasvir. Glecaprevir foi completamente ativo contra substituições associadas à resistência em NS5A, ao passo que pibrentasvir foi completamente ativo contra substituições associadas à resistência em NS3. Tanto glecaprevir como pibrentasvir foram completamente ativos contra substituições associadas à resistência aos inibidores nucleótidos e não-nucleótidos de NS5B.

#### Eficácia e segurança clínica

A Tabela 7 resume os estudos clínicos realizados com Maviret em indivíduos com infecções pelo VHC genótipo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6.

**Tabela 7: Estudos clínicos realizados com Maviret em indivíduos com Infecção pelo VHC genótipos 1, 2, 3, 4, 5 ou 6**

Genótipo (GT)	Estudo clínico	Resumo do desenho do estudo
<b>Indivíduos TN e TE sem cirrose</b>		
GT1	ENDURANCE-1*	Maviret durante 8 semanas (n=351) ou 12 semanas (n=352)
	SURVEYOR-1	Maviret durante 8 semanas (n=34)
GT2	ENDURANCE-2	Maviret (n=202) ou Placebo (n=100) durante 12 semanas
	SURVEYOR-2	Maviret durante 8 semanas (n=199) ou 12 semanas (n=25)
GT3	ENDURANCE-3	Maviret durante 8 semanas (n=157) ou 12 semanas (n=233) Sofosbuvir + daclatasvir durante 12 semanas (n=115)
	SURVEYOR-2	Maviret durante 8 semanas (apenas TN, n=29) ou 12 semanas (n=76) ou 16 semanas (apenas TE, n=22)
GT4, 5, 6	ENDURANCE-4	Maviret durante 12 semanas (n=121)
	SURVEYOR-1	Maviret durante 12 semanas (n=32)
	SURVEYOR-2	Maviret durante 8 semanas (n=58)
<b>Indivíduos TN e TE com cirrose</b>		
GT1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION-1	Maviret durante 12 semanas (n=146)
GT3	SURVEYOR-2	Maviret durante 12 semanas (apenas TN, n=64) ou 16 semanas (apenas TE, n=51)
<b>Indivíduos com DRC estadios 4 e 5 com ou sem cirrose</b>		
GT1-6	EXPEDITION-4	Maviret durante 12 semanas (n=104)
<b>Indivíduos com experiência no tratamento com IP e/ou inibidor de NS5A com ou sem cirrose</b>		
GT1, 4	MAGELLAN-1	Maviret durante 12 semanas (n=66) ou 16 semanas (n=47)

TN=sem exposição anterior ao tratamento, TE=com experiência no tratamento (inclui tratamento anterior que incluiu pegIFN (ou IFN) e/ou RBN e/ou sofosbuvir), IP=Inibidor da Protease, DRC= doença renal crônica

\*Incluiu 33 indivíduos coinfectados pelo VIH-1

Os valores de ARN VHC foram medidos durante os estudos clínicos utilizando o teste *COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan VHC* da Roche (versão 2.0) com um limite inferior de quantificação (LIQ) de 15 UI/ml (exceto para o SURVEYOR-1 e SURVEYOR-2 que utilizaram o ensaio em tempo real da transcriptase reversa PCR (RT-PCR) *COBAS TaqMan* da Roche v. 2.0 com um LIQ de 25 UI/ml). A resposta virológica sustentada (RVS12), definida como ARN VHC inferior ao LIQ 12 semanas após a conclusão do tratamento, foi o critério de avaliação primário em todos os estudos para determinar a taxa de cura do VHC.

#### *Estudos clínicos em indivíduos sem experiência anterior ao tratamento ou com experiência no tratamento, com ou sem cirrose*

Dos 2.256 indivíduos com doença hepática compensada (com ou sem cirrose) tratados sem exposição anterior ao tratamento ou com experiência no tratamento com associações de peginterferão, ribavirina e/ou sofosbuvir, a idade mediana foi de 54 anos (intervalo: 19 a 88); 72,7% não tinham exposição anterior ao tratamento, 27,3% tinham experiência no tratamento com uma associação contendo sofosbuvir, ribavirina e/ou peginterferão; 38,9% tinham VHC genótipo 1; 21,1% tinham VHC genótipo 2; 28,5% tinham VHC genótipo 3; 7,9% tinham VHC genótipo 4; 3,5% tinham VHC genótipo 5-6; 13,9% tinham  $\geq 65$  anos de idade; 54,8% eram do sexo masculino; 5,5% eram de raça negra; 12,5% tinham cirrose; 4,6% tinham compromisso renal grave ou doença renal terminal; 20,3%

tinham um índice de massa corporal igual ou superior a 30 kg/m<sup>2</sup>; o nível de ARN VHC inicial médio foi de 6,2 log<sub>10</sub> UI/ml.

**Tabela 8: RVS12 em indivíduos com e sem experiência anterior ao tratamento<sup>1</sup> com peginterferão, ribavirina e/ou sofosbuvir com infecção pelo genótipo 1, 2, 4, 5 e 6 que receberam a duração recomendada (dados agrupados dos estudos ENDURANCE-1, -2, -4, SURVEYOR-1, -2, e EXPEDITION-1 e -4)**

	Genótipo 1 <sup>2</sup>	Genótipo 2	Genótipo 4	Genótipo 5	Genótipo 6
<b>RVS12 em indivíduos sem cirrose</b>					
8 semanas	99,0% (383/387)	98,0% (193/197)	93,5% (43/46)	100% (2/2)	90,0% (9/10)
<b>Resultado para indivíduos sem RVS12</b>					
FV sob tratamento	0,3% (1/387)	0% (0/197)	0% (0/46)	0% (0/2)	0% (0/10)
Recidiva <sup>3</sup>	0% (0/384)	1,0% (2/195)	0% (0/45)	0% (0/2)	0% (0/10)
Outros <sup>4</sup>	0,8% (3/387)	1,0% (2/197)	6,5% (3/46)	0% (0/2)	10% (1/10)
<b>RVS12 em indivíduos com cirrose</b>					
12 semanas	97,0% (98/101)	100% (35/35)	100% (20/20)	100% (2/2)	100% (7/7)
<b>Resultado para indivíduos sem RVS12</b>					
FV sob tratamento	0% (0/101)	0% (0/35)	0% (0/20)	0% (0/2)	0% (0/7)
Recidiva <sup>3</sup>	1,0% (1/98)	0% (0/35)	0% (0/19)	0% (0/2)	0% (0/7)
Outros <sup>4</sup>	2,0% (2/101)	0% (0/35)	0% (0/20)	0% (0/2)	0% (0/7)

FV = falência virológica

1. Percentagem de indivíduos com experiência de tratamento anterior com PRS é de 35%, 14%, 23%, 0% e 18% para os genótipos 1, 2, 4, 5 e 6, respetivamente. Nenhum dos indivíduos GT5 era TE-PRS e 3 dos indivíduos GT6 eram TE-PRS.

2. Inclui 15 indivíduos coinfectados pelo VIH-1 (tratados durante 8 semanas).

3. Recidiva é definida como ARN VHC  $\geq$  LIQ após a resposta do final do tratamento entre aqueles que completaram o tratamento.

4. Inclui indivíduos que interromperam devido a acontecimento adverso, perdidos para o seguimento ou indivíduos retirados do estudo.

Dos indivíduos infetados pelo genótipo 1, 2, 4, 5 ou 6 com doença renal terminal inscritos no EXPEDITION-4, 97,8% (91/93) atingiram RVS12 sem falências virológicas.

### *Indivíduos com infecção pelo genótipo 3*

A eficácia de Maviret em indivíduos sem experiência anterior ao tratamento ou com experiência no tratamento com associações de peginterferão, ribavirina e/ou sofosbuvir com infecção por hepatite C crónica genótipo 3 foi demonstrada nos estudos clínicos ENDURANCE-3 (sem exposição anterior ao tratamento sem cirrose) e SURVEYOR-2 Parte 3 (indivíduos com e sem cirrose e/ou com experiência no tratamento).

ENDURANCE-3 foi um estudo parcialmente aleatorizado, aberto, com controlo ativo, em indivíduos sem experiência anterior ao tratamento. Os indivíduos foram aleatorizados (2:1) para Maviret durante 12 semanas ou para uma associação de sofosbuvir e daclatasvir durante 12 semanas; subsequentemente o estudo incluiu um terceiro braço (que foi não-aleatorizado) com Maviret durante 8 semanas. SURVEYOR-2 Parte 3 foi um estudo aberto, que aleatorizou indivíduos não cirróticos com experiência no tratamento para 12 ou 16 semanas de tratamento; adicionalmente, o estudo avaliou a eficácia de Maviret em indivíduos com cirrose compensada e infecção pelo genótipo 3 em dois braços de tratamento exclusivos utilizando durações de 12 semanas (apenas sem experiência anterior ao tratamento) e 16 semanas (apenas com experiência no tratamento). Entre os indivíduos com experiência no tratamento, 46% (42/91) falhou um regime anterior contendo sofosbuvir.

**Tabela 9: RVS12 em indivíduos infetados pelo genótipo 3, sem experiência anterior ao tratamento sem cirrose (ENDURANCE-3)**

	Maviret 8 semanas N=157	Maviret 12 semanas N=233	SOF+DCV 12 semanas N=115
<b>RVS</b>	94,9% (149/157)	95,3% (222/233)	96,5% (111/115)
		Diferença do tratamento - 1,2%; Intervalo de confiança de 95% (-5,6% a 3,1%)	
	Diferença do tratamento - 0,4%; Intervalo de confiança de 97,5% (-5,4% a 4,6%)		
<b>Resultado para indivíduos sem RVS12</b>			
FV sob tratamento	0,6% (1/157)	0,4% (1/233)	0% (0/115)
Recidiva <sup>1</sup>	3,3% (5/150)	1,4% (3/222)	0,9% (1/114)
Outros <sup>2</sup>	1,3% (2/157)	3,0% (7/233)	2,6% (3/115)

<sup>1</sup> Recidiva é definida como ARN VHC  $\geq$  LIQ após a resposta do final do tratamento entre aqueles que completaram o tratamento.

<sup>2</sup> Inclui indivíduos que descontinuaram devido a acontecimento adverso, perda no seguimento ou indivíduos retirados do estudo.

Numa análise agrupada de doentes sem exposição anterior ao tratamento e sem cirrose (incluindo dados de Fase 2 e 3) onde a RVS12 foi avaliada de acordo com a presença de A30K basal, foi atingida uma taxa RVS12 numericamente mais baixa em doentes com A30K tratados por 8 semanas quando comparado com doentes tratados por 12 semanas [78% (14/18) vs 93% (13/14)].

**Tabela 10: RVS12 em indivíduos infetados pelo genótipo 3 com ou sem cirrose que receberam a duração recomendada (SURVEYOR-2 Parte 3)**

	Sem experiência anterior ao tratamento com cirrose	Com experiência no tratamento com ou sem cirrose
	Maviret 12 semanas (N=40)	Maviret 16 semanas (N=69)
<b>RVS</b>	97,5% (39/40)	95,7% (66/69)
<b>Resultado para indivíduos sem RVS12</b>		
FV sob tratamento	0% (0/40)	1,4% (1/69)
Recidiva <sup>1</sup>	0% (0/39)	2,9% (2/68)
Outros <sup>2</sup>	2,5% (1/40)	0% (0/69)
<b>RVS pelo estado de cirrose</b>		
Sem Cirrose	ND	95,5% (21/22)
Cirrose	97,5% (39/40)	95,7% (45/47)

<sup>1</sup> Recidiva é definida como ARN VHC  $\geq$  LIQ após a resposta do final do tratamento entre aqueles que completaram o tratamento.

<sup>2</sup> Inclui indivíduos que descontinuaram devido a acontecimento adverso, perda no seguimento ou indivíduos retirados do estudo.

Dos indivíduos infetados pelo genótipo 3 com doença renal terminal inscritos no EXPEDITION-4, 100% (11/11) atingiram RVS12.

Em indivíduos sem experiência anterior ao tratamento ou com experiência no tratamento com associações de peginterferão, ribavirina e/ou sofosbuvir que receberam a duração recomendada, 97,4% (1102/1131) atingiram a RVS12 global (entre os quais 97,5% (274/281) indivíduos com cirrose compensada atingiram RVS), enquanto 0,3% (3/1131) sofreram falência virológica durante o tratamento e 1,0% (11/1111) sofreram recidiva pós-tratamento.

#### *Idosos*

Estudos clínicos de Maviret incluíram 328 doentes com idade igual ou superior a 65 anos (13,8% do número total de indivíduos). As taxas de resposta observadas para doentes  $\geq$  65 anos de idade foram semelhantes às de doentes < 65 anos de idade, entre grupos de tratamento.

### População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com glecaprevir/pibrentasvir em um ou mais subgrupos da população pediátrica dos 3 anos a idade inferior a 18 anos no tratamento da hepatite C crónica (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas dos componentes de Maviret são disponibilizadas na Tabela 11.

**Tabela 11: Propriedades farmacocinéticas dos componentes de Maviret em indivíduos saudáveis**

	<b>Glecaprevir</b>	<b>Pibrentasvir</b>
<b>Absorção</b>		
T <sub>max</sub> (h) <sup>a</sup>	5,0	5,0
Efeito de uma refeição (em comparação com jejum) <sup>b</sup>	↑ 83-163%	↑ 40-53%
<b>Distribuição</b>		
% de Ligação às proteínas plasmáticas humanas	97,5	>99,9
Razão sangue/plasma	0,57	0,62
<b>Biotransformação</b>		
Metabolismo	secundário	nenhum
<b>Eliminação</b>		
Principal via de eliminação	Excreção biliar	Excreção biliar
t <sub>1/2</sub> (h) em estado estacionário	6 - 9	23 - 29
% de dose excretada na urina <sup>c</sup>	0,7	0
% de dose excretada nas fezes <sup>c</sup>	92,1 <sup>d</sup>	96,6
<b>Transporte</b>		
Substrato de transportador	gp-P, BCRP e OATP1B1/3	gp-P e sem excluir BCRP

a. T<sub>max</sub> mediana após doses únicas de glecaprevir e pibrentasvir em indivíduos saudáveis.

b. Exposição sistémica média com refeições com teor moderado a elevado de gorduras.

c. Administração de uma dose única de [<sup>14</sup>C]glecaprevir ou [<sup>14</sup>C]pibrentasvir em estudos de ajuste de massa.

d. Metabolitos oxidativos ou os seus subprodutos contabilizaram 26% da dose radioativa. Não foram observados metabolitos do glecaprevir no plasma.

Em doentes infetados com hepatite C crónica sem cirrose, após 3 dias de monoterapia, quer com glecaprevir 300 mg por dia (N=6) ou pibrentasvir 120 mg por dia (N=8) isoladamente, a média geométrica dos valores de AUC<sub>24</sub> foi 13600 ng·h/ml para o glecaprevir e 459 ng·h/ml para o pibrentasvir. A estimativa dos parâmetros farmacocinéticos utilizando modelos farmacocinéticos populacionais tem uma incerteza inerente devido à não linearidade da dose e à interação cruzada entre glecaprevir e pibrentasvir. Com base em parâmetros farmacocinéticos populacionais de Maviret em doentes infetados com hepatite C crónica, os valores de AUC<sub>24</sub> em estado estacionário para o glecaprevir e pibrentasvir foram 4800 e 1430 ng·h/ml em indivíduos sem cirrose (N=1804), e 10500 e 1530 ng·h/ml em indivíduos com cirrose (N=280), respetivamente. Em relação aos indivíduos saudáveis (N=230), a estimativa de população da AUC<sub>24,ss</sub> foi semelhante (diferença de 10%) para o glecaprevir e 34% mais baixa para o pibrentasvir em doentes infetados pelo VHC sem cirrose.

### Linearidade/não linearidade

A AUC do glecaprevir aumentou de forma superior ao proporcional à dose (1200 mg por dia (QD) apresentou uma exposição 60 vezes superior a 200 mg QD) que pode estar relacionado com a saturação dos transportadores de absorção e efluxo.

A AUC de pibrentasvir aumentou de forma superior ao proporcional à dose em doses até 120 mg, (aumento superior a 10 vezes da exposição a 120 mg QD quando comparado com 30 mg QD), mas exibiu uma farmacocinética linear com doses  $\geq$  120 mg. O aumento da exposição não-linear <120 mg pode estar relacionado com a saturação dos transportadores de efluxo.

A biodisponibilidade de pibrentasvir quando coadministrado com glecaprevir é de 3 vezes a do pibrentasvir em monoterapia. O glecaprevir é afetado em menor extensão pela coadministração com pibrentasvir.

### Farmacocinética em populações especiais

#### *Raça/etnia*

Não é necessário nenhum ajuste posológico de Maviret com base na raça ou etnia.

#### *Sexo/peso*

Não é necessário nenhum ajuste posológico de Maviret com base no sexo ou peso corporal.

#### *Idosos*

Não é necessário ajuste posológico de Maviret em doentes idosos. Uma análise farmacocinética populacional em indivíduos infetados pelo VHC mostrou que dentro do intervalo etário (18 a 88 anos) analisado, a idade não teve um efeito clinicamente relevante na exposição a glecaprevir ou pibrentasvir.

#### *Compromisso renal*

As AUCs de glecaprevir e pibrentasvir aumentaram  $\leq$  56% em indivíduos não infetados pelo VHC com compromisso renal ligeiro, moderado, grave ou terminal que não estavam a fazer diálise em comparação com indivíduos com função renal normal. As AUCs de glecaprevir e pibrentasvir foram semelhantes com e sem diálise (diferença de  $\leq$  18%) em indivíduos não infetados pelo VHC dependentes de diálise. Na análise farmacocinética populacional de indivíduos infetados pelo VHC, foram observadas AUC 86% mais elevadas para o glecaprevir e 54% mais elevadas para o pibrentasvir em indivíduos com doença renal terminal, com ou sem diálise, em comparação com indivíduos com função renal normal. Podem ser esperados aumentos superiores quando se considera uma concentração livre.

No global, as alterações na exposição a Maviret em indivíduos infetados pelo VHC com compromisso renal com ou sem diálise não foram clinicamente significativas.

#### *Compromisso hepático*

Na dose clínica, em comparação com indivíduos não infetados pelo VHC com função hepática normal, a AUC de glecaprevir foi 33% mais elevada em indivíduos com Child-Pugh A, 100% mais elevada em indivíduos com Child-Pugh B e aumentou 11 vezes em indivíduos com Child-Pugh C. A AUC do pibrentasvir foi semelhante em indivíduos com Child-Pugh A, 26% mais elevada em indivíduos com Child-Pugh B e 114% mais elevada em indivíduos com Child-Pugh C. Podem ser esperados aumentos superiores quando se considera uma concentração livre.

A análise farmacocinética populacional demonstrou que após a administração de Maviret em indivíduos infetados pelo VHC com cirrose compensada, a exposição ao glecaprevir foi de aproximadamente 2 vezes e a exposição ao pibrentasvir foi semelhante aos indivíduos infetados pelo VHC não cirróticos. O mecanismo para as diferenças entre a exposição de glecaprevir em doentes com Hepatite C crónica com ou sem cirrose é desconhecido.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Glecaprevir e pibrentasvir não foram genotóxicos numa bateria de ensaios *in vitro* ou *in vivo*, incluindo ensaios de mutagenicidade bacteriana, aberração cromossómica utilizando linfócitos humanos do sangue periférico e ensaios do micronúcleo de rato *in vivo*. Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com glecaprevir e pibrentasvir.

Não foram observados efeitos no acasalamento, fertilidade masculina ou feminina, desenvolvimento embrionário precoce em roedores em doses até à dose mais elevada testada. As exposições sistêmicas (AUC) a glecaprevir e pibrentasvir foram aproximadamente 63 e 102 vezes mais elevadas, respetivamente, do que a exposição em humanos com a dose recomendada.

Em estudos de reprodução animal, não foram observados efeitos adversos no desenvolvimento quando os componentes de Maviret foram administrados em separado durante a organogénese em exposições até 53 vezes (ratos; glecaprevir) ou 51 e 1,5 vezes (ratinhos e coelhos, respetivamente; pibrentasvir) mais elevadas do que as exposições humanas na dose recomendada de Maviret. Toxicidade materna (anorexia, peso corporal mais baixo e menor aumento de peso corporal) com alguma toxicidade embriofetal (aumento na perda pós-implantação e número de reabsorções e uma diminuição no peso corporal fetal médio) impediu a capacidade de avaliar glecaprevir no coelho em exposições clínicas. Não existem efeitos de desenvolvimento com qualquer dos componentes em estudos de desenvolvimento peri-/pós-natal em roedores nos quais as exposições sistêmicas maternas (AUC) a glecaprevir e pibrentasvir foram aproximadamente 47 e 74 vezes mais elevadas, respetivamente, do que a exposição em humanos com a dose recomendada. Glecaprevir inalterado foi o principal componente observado no leite de ratos lactentes sem efeito nas crias amamentadas. Pibrentasvir foi o único componente observado no leite de ratos lactentes sem efeito nas crias amamentadas.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido

Copovidona (Tipo K 28)  
Vitamina E (tocoferol), polietilenoglicol succinato  
Sílica coloidal anidra  
Monocaprilato de propilenoglicol (Tipo II)  
Croscarmelose sódica  
Estearil fumarato de sódio

#### Revestimento por película:

Hipromelose 2910 (E464)  
Lactose mono-hidratada  
Dióxido de titânio  
Macrogol 3350  
Óxido de ferro vermelho (E172)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

30 meses.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Embalagens blister de folha de alumínio PVC/PE/PCTFE.

Embalagem contendo 84 (4 x 21) comprimidos revestidos por película.

#### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

#### **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4UB  
Reino Unido

#### **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/17/1213/001

#### **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/ RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

#### **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

### Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
ALEMANHA

AbbVie Logistics B.V  
Zuiderzeelaan 53  
8017 JV Zwolle  
PAÍSES BAIXOS

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **• Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### **• Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

### **• Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

<b>Descrição</b>	<b>Data limite</b>
Estudo de segurança pós-autorização não intervencional (PASS): De forma a avaliar a recorrência de carcinoma hepatocelular associada a Maviret, o Titular de AIM deve realizar e submeter os resultados de um estudo prospectivo de segurança utilizando dados provenientes de uma coorte de um grupo bem definido de doentes, com base num protocolo acordado. O relatório final do estudo deve ser submetido:	Q2 2021

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Maviret 100 mg/40 mg comprimidos revestidos por película  
glecaprevir/pibrentasvir

**2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA**

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de glecaprevir e 40 mg de pibrentasvir.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose mono-hidratada. Ver folheto informativo para mais informação.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

comprimidos revestidos por película

84 (4 x 21) comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4UB  
Reino Unido

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/17/1213/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

maviret

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****CARTONAGEM INTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Maviret 100 mg/40 mg comprimidos revestidos por película  
glecaprevir/pibrentasvir

**2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA**

Cada comprimido revestido por película contém 100 mg de glecaprevir e 40 mg de pibrentasvir.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose mono-hidratada. Ver folheto informativo para mais informação.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

comprimidos revestidos por película

21 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral

Tomar todos os 3 comprimidos de 1 blister uma vez por dia com alimentos

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AbbVie Ltd  
Maidenhead  
SL6 4UB  
Reino Unido

**12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/17/1213/001

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

maviret

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS *BLISTER* OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTER**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Maviret 100 mg/40 mg comprimidos  
glecaprevir/pibrentasvir

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

AbbVie Ltd

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTRAS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Maviret 100 mg/40 mg comprimidos revestidos por película glecaprevir/pibrentasvir

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

#### **Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto**

1. O que é Maviret e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Maviret
3. Como tomar Maviret
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Maviret
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Maviret e para que é utilizado**

Maviret é um medicamento antiviral utilizado para tratar adultos com hepatite C (uma doença infecciosa que afeta o fígado, causada pelo vírus da hepatite C) prolongada ('crónica'). Contém as substâncias ativas glecaprevir e pibrentasvir.

Maviret atua impedindo o vírus da hepatite C de se multiplicar e infetar novas células. Isto permite que a infeção seja eliminada do seu organismo.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Maviret**

##### **Não tome Maviret se:**

- tem alergia ao glecaprevir, pibrentasvir ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6 deste folheto).
- tem problemas graves do fígado para além da hepatite C.
- está a tomar qualquer um dos seguintes medicamentos:
  - atazanavir (para a infeção pelo VIH)
  - atorvastatina ou sinvastatina (para diminuir o colesterol)
  - carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona (normalmente utilizados para a epilepsia)
  - dabigatran etexilato (para prevenir coágulos sanguíneos)
  - medicamentos contendo etinilestradiol (como medicamentos contraceptivos, incluindo anéis vaginais e comprimidos)
  - rifampicina (para infeções)
  - hipericão (*Hypericum perforatum*), (erva medicinal usada para a depressão ligeira).

Não tome Maviret se utilizar algum dos medicamentos acima mencionados. Se tiver dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Maviret.

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico se tiver o seguinte, uma vez que o seu médico poderá querer vigiá-lo mais de perto:

- problemas do fígado para além da hepatite C
  - uma infeção atual ou anterior pelo vírus da hepatite B
- teve um transplante hepático.

### **Análises ao sangue**

O seu médico fará análises ao seu sangue antes, durante e depois do seu tratamento com Maviret. Isto para que o seu médico possa decidir se:

- deve tomar Maviret e durante quanto tempo
- o seu tratamento funcionou e que já não tem o vírus da hepatite C.

### **Crianças e adolescentes**

Não administrar este medicamento a crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos. A utilização de Maviret em crianças e adolescentes não foi ainda estudada.

### **Outros medicamentos e Maviret**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

**Informe o seu médico ou farmacêutico** antes de tomar Maviret, se estiver a tomar qualquer dos medicamentos indicados na tabela em baixo. O médico pode precisar de alterar a sua dose destes medicamentos.

<b>Medicamentos acerca dos quais deve informar o seu médico antes de tomar Maviret</b>	
<b>Medicamento</b>	<b>Função do medicamento</b>
ciclosporina, tacrolímus	para suprimir o sistema imunitário
darunavir, efavirenz, lopinavir, ritonavir	para infeção por VIH
digoxina	para problemas do coração
fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina	para baixar o colesterol
omeprazol	para úlceras de estômago e outros problemas de estômago
varfarina e outros medicamentos semelhantes*	para prevenir coágulos sanguíneos

\*O seu médico poderá necessitar de aumentar a frequência das suas análises ao sangue para verificar se o seu sangue coagula corretamente.

Se alguma das situações acima referidas se aplica a si (ou se tiver dúvidas), fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Maviret.

### **Gravidez e contraceção**

Desconhecem-se quais são os efeitos de Maviret durante a gravidez. Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento, uma vez que a utilização de Maviret na gravidez não é recomendada. Medicamentos contraceptivos que contêm etinilestradiol não devem ser utilizados em associação com Maviret.

### **Amamentação**

Fale com o seu médico antes de tomar Maviret se está a amamentar. Desconhece-se se as duas substâncias ativas em Maviret são excretadas no leite.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Maviret não deve afetar a sua capacidade de conduzir ou utilizar quaisquer ferramentas ou máquinas.

### **Maviret contém lactose**

Se foi informado pelo seu médico de que é intolerante a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

### **3. Como tomar Maviret**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. O seu médico irá informar durante quanto tempo deve tomar Maviret.

#### **Que quantidade tomar**

A dose recomendada é de três comprimidos de Maviret 100 mg/40 mg tomados em conjunto, uma vez por dia.

Três comprimidos num blister é a dose diária.

#### **Como tomar**

- Tome os comprimidos com alimentos.
- Engula os comprimidos inteiros.
- Não mastigue, esmague ou divida os comprimidos, uma vez que pode afetar a quantidade de Maviret no sangue.

Se estiver doente (vomitar) após tomar Maviret pode afetar a quantidade de Maviret no seu sangue. Tal pode fazer com que Maviret não funcione tão bem.

- Se vomitar **menos de 3 horas** após tomar Maviret, tome outra dose.
- Se vomitar **mais de 3 horas** após tomar Maviret, não necessita de tomar outra dose até à sua próxima dose prevista.

#### **Se tomar mais Maviret do que deveria**

Se tomar acidentalmente mais do que a dose recomendada, deverá contactar o seu médico ou deslocar-se ao hospital mais próximo imediatamente. Leve consigo a embalagem do medicamento, para mostrar ao médico o que tomou.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar Maviret**

É importante que não se esqueça de tomar nenhuma dose deste medicamento.

Caso se tenha esquecido de tomar uma dose, calcule quanto tempo passou desde que tomou Maviret pela última vez:

- Caso se aperceba **até 18 horas** da hora a que normalmente toma Maviret tome a dose assim que possível. Depois tome a próxima dose à hora habitual.
- Caso se aperceba **18 horas ou mais** após a hora a que normalmente toma Maviret, espere e tome a próxima dose à hora habitual. Não tome uma dose a dobrar (duas doses muito próximas).

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

### **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

#### **Informe o seu médico ou farmacêutico se detetar algum dos seguintes efeitos secundários:**

**Muito frequentes:** podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

- sentir-se muito cansado (fadiga)
- dor de cabeça

**Frequentes:** podem afetar até 1 em cada 10 pessoas

- má-disposição (náuseas)
- diarreia
- sentir-se doente ou com falta de energia (astenia)

### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar Maviret**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister, após 'EXP'.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Maviret**

- As substâncias ativas são glecaprevir e pibrentasvir. Cada comprimido contém 100 mg de glecaprevir e 40 mg de pibrentasvir.
- Os outros componentes são:
  - Núcleo do comprimido: copovidona (Tipo K 28), vitamina E succinato de polietilenoglicol, sílica coloidal anidra, monocaprilato de propilenoglicol (tipo II), croscarmelose sódica, estearil fumarato de sódio.
  - Revestimento por película do comprimido: hipromelose (E464), lactose mono-hidratada, dióxido de titânio, macrogol 3350, óxido de ferro vermelho (E172).

### **Qual o aspeto de Maviret e conteúdo da embalagem**

Os comprimidos de Maviret são comprimidos revestidos por película cor-de-rosa, oblongos, curvados de ambos os lados (biconvexos), com dimensões de 18,8 mm x 10,0 mm e gravados numa das faces com 'NXT'.

Os comprimidos de Maviret são embalados em blisters de alumínio, cada um contendo 3 comprimidos. Maviret está disponível numa embalagem de 84 comprimidos composta por 4 embalagens interiores, cada uma contendo 21 comprimidos revestidos por película.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

AbbVie Ltd  
M Maidenhead  
SL6 4UB  
Reino Unido

### **Fabricante**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse

67061 Ludwigshafen  
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België/Belgique/Belgien**

AbbVie SA  
Tél/Tel: +32 10 477811

**България**

АБВи ЕООД  
Тел.: +359 2 90 30 430

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal  
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

**Lietuva**

AbbVie UAB  
Tel: +370 5 205 3023

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

AbbVie Kft.  
Tel.: +36 1 455 8600

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

**Österreich**

AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**Reino Unido**

AbbVie Ltd  
Tel: +44 (0)1628 561090

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.

**Para ouvir ou solicitar uma cópia deste folheto em <Braille>, <caracteres grandes> ou <áudio>, por favor contacte o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.**