

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

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 (na forma 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 crónica pelo vírus da hepatite C (VHC) em adultos e crianças com idade igual ou superior a 3 anos (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

Adultos, adolescentes com idade igual ou superior a 12 anos, ou crianças com pelo menos 45 kg de peso

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, na mesma altura, 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 para infeção por VHC

Genótipo	Duração recomendada do tratamento	
	Sem cirrose	Cirrose
GT 1, 2, 3, 4, 5, 6	8 semanas	8 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 ou renal

Um tratamento de 12 semanas foi avaliado, e é recomendado, em indivíduos submetidos a transplante renal ou hepático, com ou sem cirrose (ver secção 5.1). 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 com idade inferior a 3 anos ou com peso inferior a 12 kg não foram ainda estabelecidas e não existem dados disponíveis.

A formulação de Maviret em granulado revestido destina-se a crianças com idade entre 3 e menos de 12 anos, e com peso entre 12 kg e menos de 45 kg. Consulte o Resumo das Características do Medicamento de Maviret granulado revestido em saqueta para instruções de dose baseadas no peso corporal. Uma vez que as formulações têm diferentes perfis farmacocinéticos, os comprimidos e o granulado revestido não são intercambiáveis. Deste modo, é necessário um ciclo completo de tratamento com a mesma formulação (ver secção 5.2).

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 de 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, fenitoina 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.

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 nos estudos MAGELLAN-1 e B16-439 (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.

Utilização em doentes com diabetes

Após o início do tratamento com antivírico de ação direta para o VHC, os doentes com diabetes podem beneficiar de um melhor controlo da glucose, resultando potencialmente em hipoglicemia sintomática. Os níveis de glucose dos doentes com diabetes que tenham iniciado a terapêutica com antivírico de ação direta devem ser cuidadosamente monitorizados, em especial durante os 3 primeiros

meses, e, quando necessário, os seus medicamentos para a diabetes devem ser alterados. O médico responsável pelo tratamento da diabetes deve ser informado sobre o início da terapêutica com antivírico de ação direta.

Lactose

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

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

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, dabigatrano 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 foram observados aumentos clinicamente significativos da exposição para substratos sensíveis do CYP3A (midazolam, felodipina) ou UGT1A1 (raltegravir) quando são administrados com Maviret.

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 indutores potentes de P-gp e CYP3A (por exemplo rifampicina, carbamazepina, hipericão (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, fenitoína e primidona) podem reduzir significativamente as concentrações plasmáticas de glecaprevir ou pibrentasvir e podem levar à redução do 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 sistêmicas 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. Todos os estudos de interação foram realizados em adultos.

Tabela 3: Interações entre Maviret e outros medicamentos

Medicamento por áreas terapêuticas/mecanismo de interação possível	Efeito nos níveis dos medicamentos	C_{max}	AUC	C_{min}	Comentários clínicos
ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DA ANGIOTENSINA II					
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)	\leftrightarrow	--	
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.
ANTIARRÍTMICOS					
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.
ANTICOAGULANTES					
Dabigatran etexilato 150 mg dose única (Inibição da gp-P)	\uparrow dabigatran	2,05 (1,72; 2,44)	2,38 (2,11; 2,70)	--	A coadministração é contraindicada (ver secção 4.3).
ANTICONVULSIVANTES					
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
	\downarrow pibrentasvir	0,50 (0,42; 0,59)	0,49 (0,43; 0,55)	--	

Fenitoína, fenobarbital, primidona	Não estudado. Esperado: ↓ glecaprevir e ↓ pibrentasvir				contraindicada (ver secção 4.3).
ANTIMICOBACTERIANOS					
Rifampicina 600 mg dose única (Inibição de OATP1B1/3)	↑ glecaprevir	6,52 (5,06; 8,41)	8,55 (7,01; 10,4)	--	A coadministração é contraindicada (ver secção 4.3).
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Rifampicina 600 mg uma vez por dia ^a (Indução da gp- P/BCRP/CYP3A)	↓ glecaprevir	0,14 (0,11; 0,19)	0,12 (0,09; 0,15)	--	
	↓ pibrentasvir	0,17 (0,14; 0,20)	0,13 (0,11; 0,15)	--	
MEDICAMENTOS CONTENDO ETINILESTRADIOL					
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 contracetivo.
	↑ norgestromi na	↔	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)	
PREPARAÇÕES DE PLANTAS MEDICINAIS					
Hipericão (<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).
AGENTES ANTIVIRAIS ANTI-VIH					
Atazanavir + ritonavir 300/100 mg uma vez por dia ^b	↑ 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	↑ glecaprevir	3,09 (2,26; 4,20)	4,97 (3,62; 6,84)	8,24 (4,40; 15,4)	A coadministração com darunavir

800/100 mg uma vez por dia	↔ pibrentasvir	↔	↔	1,66 (1,25; 2,21)	não é recomendada.
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 duas vezes 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.
AGENTES ANTIVIRAIS ANTI-VHC					
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	↔	↔	↔	

INIBIDORES DA HMG-CoA REDUTASE					
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 5 mg uma vez por dia (Inibição de OATP1B1/3, BCRP)	↑ rosuvastatina	5,62 (4,80; 6,59)	2,15 (1,88; 2,46)	--	rosuvastatina não deve exceder 5 mg por dia.
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.

IMUNOSSUPRESSORES					
Ciclosporina 100 mg dose única	↑ gle caprevir ^c	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	↔	↔	↔	
INIBIDORES DA BOMBA DE PROTÕES					
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)	--	Não é necessário ajuste da dose.
	↔ 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	↔	↔	--	

ANTAGONISTAS DA VITAMINA K		
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.

AAD=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 mediana de 100 mg de ciclosporina apresentaram exposições até 2,4 vezes superiores a glecaprevir 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 disponíveis 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

Em análises agregadas de estudos clínicos de fase 2 e 3 com indivíduos adultos que receberam Maviret e tinham infecção pelo VHC com genótipos 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, 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 isquémico transitório). A proporção de indivíduos tratados com Maviret que descontinuaram permanentemente o tratamento devido a reações adversas foi de 0,1%.

Lista tabulada das reações adversas

As seguintes reações adversas foram identificadas em estudos de registo de Fase 2 e 3 em adultos infetados pelo VHC com ou sem cirrose tratados com Maviret durante 8, 12 ou 16 semanas, ou durante a experiência pós-comercialização. 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 $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$) ou desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 4: Reações adversas identificadas com Maviret

Frequência	Reações adversas
<i>Doenças do sistema imunitário</i>	
Pouco frequentes	angioedema
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	
Muito frequentes	cefaleias
<i>Doenças gastrointestinais</i>	
Frequentes	diarreia, náuseas
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	
Desconhecido	prurido
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	
Muito frequentes	fadiga
Frequentes	astenia
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>	
Frequentes	aumento na bilirrubina total

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 crónica (incluindo indivíduos a fazer diálise) e infecção crónica pelo VHC genótipos 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, com doença hepática compensada (com ou sem cirrose) foi avaliada em adultos no EXPEDITION-4 (n=104) e no EXPEDITION-5 (n=101). As reações adversas mais frequentes em indivíduos com compromisso renal grave foram prurido (17%) e fadiga (12%) no EXPEDITION-4 e prurido (14,9%) no EXPEDITION-5.

Reações adversas em indivíduos submetidos a transplante hepático ou renal

A segurança de Maviret foi avaliada em 100 indivíduos adultos submetidos a transplante hepático ou renal e com infecção crónica pelo VHC genótipos 1, 2, 3, 4 ou 6, sem cirrose (MAGELLAN-2). O perfil de segurança global em doentes transplantados foi similar ao observado nos estudos de fase 2 e

3. As reações adversas observadas numa taxa superior ou igual a 5% dos doentes que receberam Maviret durante 12 semanas foram cefaleias (17%), fadiga (16%), náuseas (8%) e prurido (7%).

Segurança em indivíduos coinfectados pelo VHC/VIH-1

O perfil de segurança global em indivíduos adultos coinfectados pelo VHC/VIH-1 (ENDURANCE-1 e EXPEDITION-2) foi comparável ao observado em indivíduos adultos mono infectados pelo VHC.

População pediátrica

A segurança de Maviret em adolescentes infectados por VHC GT1-6 tem por base os dados de um estudo aberto de Fase 2/3, que incluiu 47 indivíduos com 12 a <18 anos de idade, tratados com Maviret durante 8 a 16 semanas (DORA-Parte 1). As reações adversas observadas foram comparáveis com as observadas em estudos clínicos de Maviret em adultos.

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 ≥ 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: Antivirais de utilização sistémica, antivirais de ação direta, código ATC: J05AP57

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 das proteínas NS3, NS4A, NS4B, 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 ₅₀ mediana, nM (intervalo)	Número de isolados clínicos	CE ₅₀ 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. No replicão do genótipo 3b, a presença dos polimorfismos de ocorrência natural K30 e M31 na NS5A reduziu a suscetibilidade a pibrentasvir em 24 vezes em relação à atividade de pibrentasvir no replicão do genótipo 3a.

Em estudos clínicos

Estudos em doentes adultos 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 registo 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 adultos 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.

Treze dos 177 indivíduos com infeção crónica pelo VHC genótipo 1 (todas as falências virológicas foram relativas a infeções pelo genótipo 1a) com experiência no tratamento com inibidor de NS5A + SOF tratados com Maviret no estudo B16-439 durante 12 semanas (9 de 13) ou 16 semanas (4 de 13) apresentaram falência virológica. Entre as 13 falências virológicas, foram observadas substituições emergentes do tratamento na NS3 em 4 indivíduos na altura da falência: A156V (n=2) ou R155W + A156G (n=2); 3 destes 4 indivíduos também apresentaram Q80K no início do tratamento e na altura da falência. Doze das 13 falências virológicas apresentaram um ou mais polimorfismos na NS5A, detetados nos aminoácidos em posições características (M28V/T, Q30E/H/N/R, L31M/V, H58D, E62D/Q ou Y93H/N) no início do tratamento e 10 dessas 13 desenvolveram substituições adicionais na NS5A (M28A/S/T (n=3), Q30N (n=1), L31M/V (n=2), P32del (n=1), H58D (n=4), E62D (n=1)) na altura da falência do tratamento.

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

Realizou-se uma análise agrupada em indivíduos adultos 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 detecção 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 infecção pelo VHC genótipo 1, 2, 3, 4, 5 e 6, respectivamente. 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 infecção pelo VHC genótipo 1, 2, 3, 4, 5 e 6, respectivamente.

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=313), 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 77% (17/22) com A30K em NS5A iniciais atingiram RVS12. A prevalência global de A30K e Y93H iniciais foi de 7,0% e 4,8%, respectivamente. A capacidade para avaliar o impacto dos polimorfismos iniciais em NS5A foi limitada entre os indivíduos sem exposição anterior ao tratamento e com cirrose e nos indivíduos com experiência no tratamento devido à baixa prevalência de A30K (3,0%, 4/132) ou Y93H (3,8%, 5/132).

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 adultos e adolescentes com infecções pelo VHC genótipos 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
Indivíduos TN e TE-PRS sem cirrose		
GT1	ENDURANCE -1 ^a	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 ^b	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)
	ENDURANCE-5,6	Maviret durante 8 semanas (n=75)
	SURVEYOR-1	Maviret durante 12 semanas (n=32)
	SURVEYOR-2 ^c	Maviret durante 8 semanas (n=58)
GT1-6	VOYAGE-1 ^f	Maviret durante 8 semanas (GT1, 2, 4, 5 e 6 e GT3 TN) (n=356) ou 16 semanas (GT3 apenas TE) (n=6)
Indivíduos TN e TE-PRS com cirrose		
GT1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION-1	Maviret durante 12 semanas (n=146)
GT3	SURVEYOR-2 ^d	Maviret durante 12 semanas (apenas TN, n=64) ou 16 semanas (apenas TE, n=51)
GT5, 6	ENDURANCE-5,6	Maviret durante 12 semanas (n=9)
GT1-6	VOYAGE-2 ^f	Maviret durante 12 semanas (GT1, 2, 4, 5 e 6 e GT3 TN) (n=157) ou 16 semanas (GT3 apenas TE) (n=3)
GT1-6	EXPEDITION-8	Maviret durante 8 semanas (n=343) (apenas TN)
Indivíduos com DRC estadio 3b, 4 e 5 com ou sem cirrose		
GT1-6	EXPEDITION-4	Maviret durante 12 semanas (n=104)
GT1-6	EXPEDITION-5	Maviret durante 8 semanas (n=84) ou 12 semanas (n=13) ou 16 semanas (n=4)
Indivíduos com experiência no tratamento com IP e/ou inibidor de NS5A com ou sem cirrose		
GT1, 4	MAGELLAN-1 ^e	Maviret durante 12 semanas (n=66) ou 16 semanas (n=47)
GT1	B16-439	Maviret durante 12 semanas (n=78) ou 16 semanas (n=78) ou Marivet + RBV durante 12 semanas (n=21) ^g
Indivíduos coinfectados pelo VHC/VIH-1 com ou sem cirrose		
GT1-6	EXPEDITION-2	Maviret durante 8 semanas (n=137) ou 12 semanas (n=16)
Indivíduos submetidos a transplante hepático ou renal		
GT1-6	MAGELLAN-2	Maviret durante 12 semanas (n=100)
Indivíduos adolescentes (12 a <18 anos de idade)		
GT1-6	DORA (Parte 1) ^a	Maviret durante 8 semanas (n=44) ou 16 semanas (n=3)

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

a. ENDURANCE-1 incluiu 33 indivíduos coinfectados pelo VIH-1. DORA incluiu 2 indivíduos coinfectados pelo VIH-1.

b. GT2 no SURVEYOR-2 Partes 1 e 2 - Maviret durante 8 semanas (n=54) ou 12 semanas (n=25); GT2 no SURVEYOR-2 Parte 4 – Maviret durante 8 semanas (n=145).

c. GT3 sem cirrose no SURVEYOR-2 Partes 1 e 2 – Maviret durante 8 semanas (n=29) ou 12 semanas (n=54); GT3 sem cirrose no SURVEYOR-2 Parte 3 – Maviret durante 12 semanas (n=22) ou 16 semanas (n=22).

d. GT3 com cirrose no SURVEYOR-2 Parte 2 – Maviret durante 12 semanas (n=24) ou 16 semanas (n=4); GT3 com cirrose no SURVEYOR-2 Parte 3 – Maviret durante 12 semanas (n=40) ou 16 semanas (n=47).

- e. GT1, 4 no MAGELLAN-1 Parte 1 – Maviret durante 12 semanas (n=22); GT1, 4 no MAGELLAN-1 Parte 2 – Maviret durante 12 semanas (n=44) ou 16 semanas (n=47).
- f. VOYAGE-1 e VOYAGE-2 foram estudos regionais asiáticos.
- g. Maviret não é recomendado para o retratamento de doentes com exposição prévia a inibidores NS3/4A e/ou NS5A (ver secção 4.4).

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 2409 indivíduos adultos 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 53 anos (intervalo: 19 a 88); 73,3% não tinham exposição anterior ao tratamento, 26,7% tinham experiência no tratamento com uma associação contendo sofosbuvir, ribavirina e/ou peginterferão; 40,3% tinham VHC genótipo 1; 19,8% tinham VHC genótipo 2; 27,8% tinham VHC genótipo 3; 8,1% tinham VHC genótipo 4; 3,4% tinham VHC genótipo 5-6; 13,1% tinham ≥ 65 anos de idade; 56,6% eram do sexo masculino; 6,2% eram de raça negra; 12,3% tinham cirrose; 4,3% tinham compromisso renal grave ou doença renal terminal; 20,0% tinham um índice de massa corporal de pelo menos 30 kg/m²; 7,7% apresentavam coinfeção pelo VIH-1 e o nível de ARN VHC inicial médio foi de 6,2 log₁₀ UI/ml.

Tabela 8: RVS12 em indivíduos adultos com e sem experiência anterior de tratamento^a com peginterferão, ribavirina e/ou sofosbuvir com infeção pelo genótipo 1, 2, 4, 5 e 6 que receberam a duração recomendada (dados agrupados dos estudos ENDURANCE-1^b, SURVEYOR-1, -2, e EXPEDITION-1, 2^b, -4 e 8)

	Genótipo 1	Genótipo 2	Genótipo 4	Genótipo 5	Genótipo 6
RVS12 em indivíduos sem cirrose					
8 semanas	99,2% (470/474)	98,1% (202/206)	95,2% (59/62)	100% (2/2)	92,3% (12/13)
Resultado para indivíduos sem RVS12					
FV sob tratamento	0,2% (1/474)	0% (0/206)	0% (0/62)	0% (0/2)	0% (0/13)
Recidiva ^c	0% (0/471)	1,0% (2/204)	0% (0/61)	0% (0/2)	0% (0/13)
Outros ^d	0,6% (3/474)	1,0% (2/206)	4,8% (3/62)	0% (0/2)	7,7% (1/13)
RVS12 em indivíduos com cirrose					
8 semanas	97,8% (226/231)	100% (26/26)	100% (13/13)	100% (1/1)	100% (9/9)
12 semanas	96,8% (30/31)	90,0% (9/10)	100% (8/8)	---	100% (1/1)
Resultado para indivíduos com cirrose					
FV sob tratamento	0% (0/262)	0% (0/36)	0% (0/21)	0% (0/1)	0% (0/10)
Recidiva ^c	0,4% (1/256)	0% (0/35)	0% (0/20)	0% (0/1)	0% (0/10)
Outros ^d	1,9% (5/262)	2,8% (1/36)	0% (0/21)	0% (0/1)	0% (0/10)

FV = falência virológica

a. Percentagem de indivíduos com experiência de tratamento anterior com PRS é de 26%, 14%, 24%, 0% e 13% 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.

- b. Inclui um total de 154 indivíduos coinfectados pelo VIH-1 no ENDURANCE-1 e EXPEDITION-2 que receberam a duração recomendada.
- c. Recidiva é definida como ARN VHC \geq LIQ após a resposta do final do tratamento entre aqueles que completaram o tratamento.
- d. 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.

Estudo clínico em indivíduos com infeção pelo genótipo 5 ou 6

ENDURANCE-5,6 foi um estudo aberto em 84 indivíduos adultos TN ou TE-PRS infetados pelo VHC GT5 (N=23) ou 6 (N=61). Os indivíduos sem cirrose receberam Maviret durante 8 semanas e os indivíduos com cirrose compensada receberam Maviret durante 12 semanas. Dos 84 indivíduos tratados, a idade mediana foi de 59 anos (intervalo: 24 a 79); 27% tinham VHC genótipo 5; 73% tinham VHC genótipo 6; 54% eram do sexo feminino, 30% eram caucasianos, 68% eram asiáticos; 90% eram TN ao VHC e 11% tinham cirrose compensada.

A taxa de RVS12 global foi de 97,6% (82/84). A taxa de RVS12 foi de 95,7% (22/23) para indivíduos infetados pelo GT5 e de 98,4% (60/61) para indivíduos infetados pelo GT6. Um indivíduo TN infetado pelo GT5, sem cirrose, sofreu recidiva e um indivíduo TN infetado pelo GT6 com cirrose compensada sofreu falência virológica durante o tratamento.

Indivíduos com infeção pelo genótipo 1, 2, 4, 5, ou 6 com cirrose que receberam Maviret durante 8 semanas

A segurança e eficácia da administração de Maviret durante 8 semanas em indivíduos adultos com infeção pelo genótipo 1, 2, 4, 5 ou 6, sem exposição anterior ao tratamento, com cirrose compensada, foram avaliadas num estudo aberto, de braço único (EXPEDITION-8).

Dos 280 indivíduos tratados, a idade mediana foi de 60 anos (intervalo: 34 a 88); 81,8% tinham VHC genótipo 1; 10% tinham VHC genótipo 2; 4,6% tinham VHC genótipo 4; 0,4% tinham VHC genótipo 5; 3,2% tinham VHC genótipo 6; 60% eram do sexo masculino; 9,6% eram de raça negra.

A taxa de RVS12 global foi de 98,2% (275/280). Não houve falências virológicas.

Indivíduos com infeção 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 infeção por hepatite C crónica genótipo 3 foi demonstrada nos estudos clínicos ENDURANCE-3 (adultos sem exposição anterior ao tratamento e sem cirrose), EXPEDITION-8 (adultos sem exposição anterior ao tratamento e com cirrose) e SURVEYOR-2 Parte 3 (adultos 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 e com infeção pelo genótipo 3. 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. EXPEDITION-8 foi um estudo aberto, de braço único, em indivíduos com infeção pelo genótipo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, sem exposição anterior ao tratamento, com cirrose compensada, que receberam Maviret durante 8 semanas. SURVEYOR-2 Parte 3 foi um estudo aberto que avaliou a eficácia de Maviret em indivíduos com experiência no tratamento, com infeção pelo genótipo 3, sem cirrose e com cirrose compensada, durante 16 semanas. 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 e sem cirrose (ENDURANCE-3)

	Maviret 8 semanas N=157	Maviret 12 semanas N=233	SOF+DCV 12 semanas N=115
RVS	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%)		
Resultado para indivíduos sem RVS12			
FV sob tratamento	0,6% (1/157)	0,4% (1/233)	0% (0/115)
Recidiva ^a	3,3% (5/150)	1,4% (3/222)	0,9% (1/114)
Outros ^b	1,3% (2/157)	3,0% (7/233)	2,6% (3/115)

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

b. Inclui indivíduos que descontinuaram devido a acontecimento adverso, perda no seguimento ou indivíduos retirados do estudo.

Numa análise agrupada de doentes adultos 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 (SURVEYOR-2 Parte 3 e EXPEDITION-8)

	Sem experiência anterior ao tratamento com cirrose	Sem experiência anterior ao tratamento com cirrose	Com experiência no tratamento com ou sem cirrose
	Maviret 8 semanas (N=63)	Maviret 12 semanas (N=40)	Maviret 16 semanas (N=69)
RVS	95,2% (60/63)	97,5% (39/40)	95,7% (66/69)
Resultado para indivíduos sem RVS12			
FV sob tratamento	0% (0/63)	0% (0/40)	1,4% (1/69)
Recidiva ^a	1,6% (1/62)	0% (0/39)	2,9% (2/68)
Outros ^b	3,2% (2/63)	2,5% (1/40)	0% (0/69)
RVS pelo estado de cirrose			
Sem Cirrose	ND	ND	95,5% (21/22)
Cirrose	95,2% (60/63)	97,5% (39/40)	95,7% (45/47)

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

b. 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.

Indivíduos com infecção pelo genótipo 3b

O GT3b é um subtipo reportado num número relativamente pequeno de doentes infetados pelo VHC na China e em alguns países do Sul e Sudeste da Ásia, mas raramente fora desta região. Os estudos VOYAGE-1 e VOYAGE-2 foram realizados na China, Singapura e Coreia do Sul em indivíduos adultos infetados pelo VHC genótipo 1-6 sem cirrose (VOYAGE-1) ou com cirrose compensada (VOYAGE-2), sem experiência anterior ao tratamento (TN) ou com experiência ao tratamento com associações de interferão, peginterferão, ribavirina e/ou sofosbuvir (TE-PRS). Todos os indivíduos sem cirrose ou com cirrose compensada receberam Maviret durante 8 ou 12 semanas, respetivamente, exceto os indivíduos infetados pelo GT3 que eram TE-PRS, que receberam Maviret durante 16 semanas. As taxas de RVS12 globais foram de 97,2% (352/362) e de 99,4% (159/160) no VOYAGE-1 e VOYAGE-2, respetivamente.

Entre os indivíduos infetados pelo GT3b sem cirrose foi observada uma taxa de RVS12 numericamente inferior de 58,3% (7/12) [62,5% (5/8) em indivíduos TN e 50% (2/4) em indivíduos TE-PRS] quando comparada com a de indivíduos infetados pelo GT3a sem cirrose (92,9% (13/14)). Três indivíduos TN infetados pelo GT3b sofreram recidiva e dois indivíduos TE-PRS infetados pelo GT3b sofreram falência virológica durante o tratamento. Entre os indivíduos com cirrose compensada, a taxa de RVS12 global em indivíduos infetados pelo GT3b foi de 87,5% (7/8) [85,7% (6/7) em indivíduos TN e 100% (1/1) em indivíduos TE-PRS] e de 100% (6/6) em indivíduos infetados pelo GT3a. Um indivíduo TN infetado pelo GT3b sofreu recidiva.

Taxa de RVS12 global observada nos estudos clínicos em indivíduos adultos sem experiência anterior ao tratamento ou com experiência no tratamento, com ou sem cirrose

Em indivíduos sem experiência anterior ao tratamento (TN) ou com experiência no tratamento com associações de interferão, peginterferão, ribavirina e/ou sofosbuvir (TE-PRS) que receberam a duração recomendada, 97,5% (1.395/1.431) atingiram a RVS12 global, enquanto 0,2% (3/1.431) sofreram falência virológica durante o tratamento e 0,9% (12/1.407) sofreram recidiva pós-tratamento.

Em indivíduos TN ou TE-PRS com cirrose compensada que receberam a duração recomendada, 97,1% (431/444) atingiram a RVS12 (entre os quais 97,7% [335/343] dos indivíduos TN atingiram a RSV12), enquanto 0,2% (1/444) sofreram falência virológica durante o tratamento e 0,9% (4/434) sofreram recidiva pós-tratamento.

Em indivíduos TN sem cirrose que receberam a duração recomendada de 8 semanas, 97,5% (749/768) atingiram RVS12, enquanto 0,1% (1/768) sofreram falência virológica durante o tratamento e 0,7% (5/755) sofreram recidiva pós-tratamento.

Em indivíduos TE-PRS sem cirrose que receberam a duração recomendada, 98,2% (215/219) atingiram RVS12, enquanto 0,5% (1/219) sofreram falência virológica durante o tratamento e 1,4% (3/218) sofreram recidiva pós-tratamento.

A presença de coinfeção pelo VIH-1 não teve impacto na eficácia. A taxa de RVS12 nos indivíduos TN ou TE-PRS coinfetados pelo VHC/VIH-1 tratados durante 8 ou 12 semanas (sem cirrose e com cirrose compensada, respetivamente) foi de 98,2% (165/168) no ENDURANCE-1 e EXPEDITION-2. Um indivíduo sofreu falência virológica durante o tratamento (0,6%, 1/168) e não houve indivíduos com recidiva (0%, 0/166).

Estudo clínico em indivíduos submetidos a transplante hepático ou renal

MAGELLAN-2 foi um estudo aberto, de braço único, em 100 indivíduos adultos com transplante hepático ou renal prévio e com infecção pelo VHC genótipo 1-6, sem cirrose, que receberam Maviret durante 12 semanas. O estudo incluiu indivíduos sem exposição anterior ao tratamento e indivíduos com experiência no tratamento com associações de peginterferão, ribavirina, e/ou sofosbuvir, à exceção dos indivíduos infetados pelo VHC genótipo 3, em que nenhum tinha exposição anterior ao tratamento.

Dos 100 indivíduos tratados, a idade mediana foi de 60 anos (intervalo: 39 a 78); 57% tinham VHC genótipo 1; 13% tinham VHC genótipo 2; 24% tinham VHC genótipo 3; 4% tinham VHC genótipo 4; 2% tinham VHC genótipo 6; 75% eram do sexo masculino; 8% eram de raça negra; 66% não tinham exposição anterior ao tratamento; nenhum tinha cirrose e 80% apresentava um estado fibrótico basal F0 ou F1; 80% tinham sido submetidos a transplante hepático e 20% tinham sido submetidos a transplante renal. Os imunossuppressores permitidos em coadministração foram ciclosporina <100 mg/dia, tacrolímus, sirolímus, everolímus, azatioprina, ácido micofenólico, prednisona e prednisolona.

A taxa de RVS12 global em indivíduos submetidos a transplante foi de 98,0% (98/100). Verificou-se uma recidiva e nenhuma falência virológica durante o tratamento.

Estudo clínico em indivíduos com compromisso renal

EXPEDITION-5 foi um estudo aberto em 101 indivíduos adultos com infecção pelo VHC genótipo 1-6, sem cirrose ou com cirrose compensada e doença renal crônica (DRC) estadio 3b, 4, ou 5. Os indivíduos ou não tinham experiência anterior ao tratamento ou tinham experiência no tratamento com associações de peginterferão, ribavirina, e/ou sofosbuvir e receberam Maviret durante 8, 12, ou 16 semanas conforme durações de tratamento aprovadas.

Dos 101 indivíduos tratados, a idade mediana foi de 58 anos (intervalo: 32 a 87); 53% tinham VHC genótipo 1; 27% tinham VHC genótipo 2; 15% tinham VHC genótipo 3; 4% tinham VHC genótipo 4; 59% eram do sexo masculino; 73% eram caucasianos; 80% não tinham exposição anterior ao tratamento para o VHC; 13% tinham cirrose e 65% apresentava um estado fibrótico basal F0 ou F1; 7% tinham DRC estadio 3b; 17% tinham DRC estadio 4, e 76% tinham DRC estadio 5 (todos a fazer diálise); 84 indivíduos receberam 8 semanas de tratamento, 13 indivíduos receberam 12 semanas de tratamento, e 4 indivíduos receberam 16 semanas de tratamento.

A taxa de RVS12 global foi de 97% (98/101). Não houve falências virológicas.

Durabilidade da resposta virológica sustentada

Num estudo de seguimento a longo prazo (M13-576), 99,5% (374/376) dos indivíduos adultos que tinham atingido RVS12 em estudos clínicos anteriores de Maviret mantiveram a RVS até à última consulta de seguimento (duração mediana do seguimento: 35,5 meses): 100%, 99,6% e 95,8% dos indivíduos que tinham recebido tratamento durante 8, 12 e 16 semanas com Maviret, respetivamente. Dos 2 indivíduos que não mantiveram a RVS, 1 sofreu uma recidiva tardia 390 dias após o tratamento com Maviret e o outro indivíduo teve uma reinfeção com um genótipo diferente do VHC.

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

DORA (Parte 1) foi um estudo aberto que avaliou a segurança e eficácia de Maviret 300 mg/120 mg (três comprimidos revestidos por película de 100 mg/40 mg) em adolescentes dos 12 a menos de 18 anos, durante 8 ou 16 semanas. Foram incluídos 47 indivíduos no estudo DORA (Parte 1). A idade mediana foi de 14 anos (intervalo: 12 a 17); 79% tinham VHC genótipo 1; 6% tinham VHC genótipo 2; 9% tinham VHC genótipo 3; 6% tinham VHC genótipo 4; 55% eram do sexo feminino; 11% eram de raça negra; 77% não tinham exposição anterior ao tratamento; 23% tinham experiência de tratamento com interferão; 4% apresentavam coinfeção pelo VIH ; nenhum tinha cirrose; o peso médio foi de 59 kg (intervalo: 32 a 109 kg).

A taxa de RVS12 global foi de 100% (47/47). Nenhum indivíduo sofreu falência virológica.

Consulte o Resumo das Características do Medicamento de Maviret granulado para dados do estudo clínico DORA Parte 2, que avaliou a segurança e eficácia de Maviret granulado com doses baseadas

no peso corporal durante 8, 12 ou 16 semanas em 80 crianças com idades entre 3 anos e menos de 12 anos.

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 adultos saudáveis

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

a. T_{max} 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 [¹⁴C]glecaprevir ou [¹⁴C]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 AUC₂₄ 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 AUC₂₄ 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_{24, ss} 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 de glecaprevir aumentou de forma superior ao proporcional da dose (1200 mg por dia (QD) apresentou uma exposição 516 vezes superior à 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 da 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 ≥ 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 ≥ 45 kg.

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 (12 a 88 anos) analisado, a idade não teve um efeito clinicamente relevante na exposição a glecaprevir ou pibrentasvir.

População pediátrica

Não é necessário ajuste posológico de Maviret em crianças com idade igual ou superior a 12 anos ou com pelo menos 45 kg de peso corporal. As exposições a glecaprevir e pibrentasvir em adolescentes com 12 a <18 anos de idade foram comparáveis às observadas em adultos nos estudos de Fase 2/3.

Maviret está disponível numa formulação em granulado para crianças com idades entre 3 anos e menos de 12 anos e com peso entre 12 kg e menos de 45 kg, e a dose é baseada no peso corporal. As crianças com peso igual ou superior a 45 kg devem utilizar a formulação em comprimidos. Uma vez que as formulações têm diferentes perfis farmacocinéticos, os comprimidos e o granulado revestido não são intercambiáveis.

A farmacocinética de glecaprevir e pibrentasvir não foi estabelecida em crianças com <3 anos de idade ou peso inferior a 12 kg.

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 sistémicas (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) 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 sistémicas maternas (AUC) a glecaprevir e pibrentasvir foram aproximadamente 47 e 74 vezes, respetivamente, 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

5 anos.

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 embalagens de 21 comprimidos) 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 Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemanha

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

Data da primeira autorização: 26 de julho de 2017
Data da última renovação: 22 de março de 2022

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>

1. NOME DO MEDICAMENTO

Maviret 50 mg/20 mg granulado revestido em saqueta

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada saqueta contém 50 mg de glecaprevir e 20 mg de pibrentasvir.

Excipiente com efeito conhecido

Cada saqueta de granulado revestido contém 26 mg de lactose (na forma mono-hidratada) e 4 mg de propilenoglicol.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Granulado revestido

Granulado cor-de-rosa e amarelo.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Maviret granulado revestido está indicado para o tratamento da infeção crónica pelo vírus da hepatite C (VHC) em crianças com 3 ou mais anos de idade (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

Crianças com idade entre 3 anos e menos de 12 anos e com peso entre 12 kg e menos de 45 kg
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. O número de saquetas e a dose com base no peso corporal das crianças são apresentados na Tabela 3. As saquetas devem ser tomadas em conjunto, com alimentos, uma vez por dia.

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

Genótipo	Duração recomendada do tratamento	
	Sem cirrose	Cirrose
GT 1, 2, 3, 4, 5, 6	8 semanas	8 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 do 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.

Tabela 3: Dose recomendada para crianças entre os 3 e os menos de 12 anos de idade

Peso da criança (kg)	Número de saquetas uma vez por dia (glecaprevir + pibrentasvir)
≥ 12 a < 20 kg	3 saquetas (150 mg + 60 mg)
≥ 20 a < 30 kg	4 saquetas (200 mg + 80 mg)
≥ 30 a < 45 kg	5 saquetas (250 mg + 100 mg)

Deve ser utilizada a dose para adultos de Maviret comprimidos em crianças com peso igual ou superior a 45 kg. Consultar o Resumo das Características do Medicamento de Maviret comprimidos revestidos por película para instruções posológicas.

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.

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 contraindicado em doentes com compromisso hepático grave (Child-Pugh C) (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

Doentes submetidos a transplante hepático ou renal

Um tratamento de 12 semanas foi avaliado, e é recomendado, em indivíduos submetidos a transplante renal ou hepático, com ou sem cirrose (ver secção 5.1). 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 com idade inferior a 3 anos ou com peso inferior a 12 kg não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis. As crianças com peso igual ou superior a 45 kg devem utilizar a formulação em comprimidos. Uma vez que as formulações têm diferentes perfis farmacocinéticos, os comprimidos e o granulado revestido não são intercambiáveis. Deste modo, é necessário um curso completo de tratamento com a mesma formulação (ver secção 5.2).

Modo de administração

Via oral

- Os doentes devem ser instruídos a tomar a dose recomendada de Maviret, com alimentos, uma vez por dia.
- O granulado para a dose diária total (o conteúdo completo do número necessário de saquetas, granulado cor-de-rosa e amarelo) deve ser deitado numa pequena quantidade de alimentos moles com um baixo teor em água que cole a uma colher e possa ser engolida sem mastigar (por exemplo, manteiga de amendoim, creme de chocolate e avelã para barrar, queijo amanteigado/creme, compota espessa ou iogurte grego).
- Não devem ser utilizados líquidos ou alimentos que escorram ou deslizem da colher, uma vez que o medicamento poderá dissolver-se rapidamente e tornar-se menos eficaz.
- A mistura de alimentos e granulado deve ser engolida imediatamente; o granulado não deve ser esmagado ou mastigado.
- Maviret granulado não deve ser administrado através de sondas de alimentação entérica.

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 de medicamentos contendo atazanavir, atorvastatina, sinvastatina, dabigatrano 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.

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 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 nos estudos MAGELLAN-1 e B16-439 (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 uma observação 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 NS3/4Ae/ou NS5A.

Interações medicamentosas

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

Utilização em doentes com diabetes

Após o início do tratamento com antivírico de ação direta para o VHC, os doentes com diabetes podem beneficiar de um melhor controlo da glucose, resultando potencialmente em hipoglicemia sintomática. Os níveis de glucose dos doentes com diabetes que tenham iniciado a terapêutica com antivírico de ação direta devem ser cuidadosamente monitorizados, em especial durante os 3 primeiros meses, e, quando necessário, os seus medicamentos para a diabetes devem ser alterados. O médico responsável pelo tratamento da diabetes deve ser informado sobre o início da terapêutica com antivírico de ação direta.

Lactose

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

Propilenoglicol

Este medicamento contém 4 mg de propilenoglicol em cada saqueta.

Sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por saqueta, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

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 do 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 gp-P, BCRP e OATP1B1/3, ver a Tabela 4. Para outros substratos da gp-P, 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 foram observados aumentos clinicamente significativos da exposição para substratos sensíveis do CYP3A (midazolam, felodipina) ou UGT1A1 (raltegravir) quando são administrados com Maviret.

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 gp-P e CYP3A

Os medicamentos que são indutores potentes de gp-P e CYP3A (por exemplo rifampicina, carbamazepina, hipericão (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, fenitoína e primidona) podem reduzir significativamente as concentrações plasmáticas de glecaprevir ou pibrentasvir e podem levar à redução do 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 de gp-P/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 plasmática dos antivirais. Os medicamentos que inibam o OATP1B1/3 (por exemplo elvitegravir, ciclosporina, darunavir, lopinavir) aumentam as concentrações sistêmicas de glecaprevir.

Interações medicamentosas estabelecidas e outras potenciais interações

A tabela 4 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. Todos os estudos de interação foram realizados em adultos.

Tabela 4: 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
ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES DA ANGIOTENSINA II					
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)	\leftrightarrow	--	
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.

ANTIARRÍTMICOS					
Digoxina 0,5 mg dose única (Inibição da gp-P)	↑ digoxina	1,72 (1,45; 2,04)	1,48 (1,40; 1,57)	--	Recomenda-se precaução e monitorização da concentração terapêutica de digoxina.
ANTICOAGULANTES					
Dabigatrano etexilato 150 mg dose única (Inibição da gp-P)	↑ dabigatrano	2,05 (1,72; 2,44)	2,38 (2,11; 2,70)	--	A coadministração é contraindicada (ver secção 4.3).
ANTICONVULSIVANTES					
Carbamazepina 200 mg duas vezes por dia (Indução da gp-P/CYP3A)	↓ 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).
	↓ pibrentasvir	0,50 (0,42; 0,59)	0,49 (0,43; 0,55)	--	
Fenitoína, fenobarbital, primidona	Não estudado. Esperado: ↓ glecaprevir e ↓ pibrentasvir				
ANTIMICOBACTERIANOS					
Rifampicina 600 mg dose única (Inibição de OATP1B1/3)	↑ glecaprevir	6,52 (5,06; 8,41)	8,55 (7,01; 10,4)	--	A coadministração é contraindicada (ver secção 4.3).
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Rifampicina 600 mg uma vez por dia ^a (Indução da gp-P/BCRP/CYP3 A)	↓ 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)	--	
MEDICAMENTOS CONTENDO ETINILESTRADIOL					
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 de 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)	

PREPARAÇÕES DE PLANTAS MEDICINAIS					
Hipericão (<i>Hypericum perforatum</i>) (Indução da gp-P/CYP3A)	Não estudado. Esperado: ↓ glecaprevir e ↓ pibrentasvir				A coadministração pode levar a um efeito terapêutico reduzido de Maviret e é contraindicada (ver secção 4.3).
AGENTES ANTIVIRAIS ANTI-VIH					
Atazanavir + ritonavir 300/100 mg uma vez por dia ^b	↑ 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 aumentos de 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 duas vezes 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.

AGENTES ANTIVIRAIS ANTI-VHC					
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	↔	↔	↔	
INIBIDORES DA HMG-CoA REDUTASE					
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	1,99 (1,60; 2,48)	2,32 (1,93; 2,79)	--	
Sinvastatina 5 mg uma vez por dia (Inibição da OATP1B1/3, gp-P, BCRP)	↑ ácido de sinvastatina	10,7 (7,88; 14,6)	4,48 (3,11; 6,46)	--	
	↑ 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.
Lovastatina 10 mg uma vez por dia (Inibição da OATP1B1/3, gp-P, BCRP)	↑ 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)	--
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.
IMUNOSSUPRESSORES					
Ciclosporina 100 mg dose única	↑ glecaprevir ^c	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)	--	
Tacrolimus 1 mg dose única (CYP3A4 e inibição da gp-P)	↑ tacrolimus	1,50 (1,24; 1,82)	1,45 (1,24; 1,70)	--	A combinação de Maviret com tacrolimus deve ser utilizada com precaução. É esperado um aumento da exposição de tacrolimus. Portanto, recomenda-se uma monitorização terapêutica do tacrolimus e um ajuste apropriado da dose de tacrolimus.
	↔ glecaprevir	↔	↔	↔	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	↔	

INIBIDORES DA BOMBA DE PROTÕES					
Omeprazol 20 mg uma vez por dia (Aumento do valor do pH gástrico)	↓ glecaprevir	0,78 (0,60; 1,00)	0,71 (0,58; 0,86)	--	Não é necessário ajuste da dose.
	↔ 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	↔	↔	--	
ANTAGONISTAS DA VITAMINA K					
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.	

AAD = 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.
- Os doentes transplantados com infeção pelo VHC que receberam uma dose diária mediana de 100 mg de ciclosporina apresentaram exposições até 2,4 vezes superiores a glecaprevir 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.

Os 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 disponíveis 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 ou 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

Em análises agregadas de estudos clínicos de fase 2 e 3 com indivíduos adultos que receberam Maviret e tinham infeção pelo VHC com genótipos 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, as reações adversas mais frequentemente notificadas (incidência $\geq 10\%$) foram cefaleia e fadiga. Menos de 0,1% dos indivíduos tratados com Maviret tiveram reações adversas graves (acidente isquémico transitório). A proporção de indivíduos tratados com Maviret que descontinuaram permanentemente o tratamento devido a reações adversas foi de 0,1%.

Lista tabulada das reações adversas

As seguintes reações adversas foram identificadas em estudos de registo de Fase 2 e 3 em adultos infetados pelo VHC, com ou sem cirrose, tratados com Maviret durante 8, 12 ou 16 semanas, ou durante a experiência pós-comercialização. 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 $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$) ou desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 5: Reações adversas identificadas com Maviret

Frequência	Reações adversas
<i>Doenças do sistema imunitário</i>	
Pouco frequentes	angioedema
<i>Doenças do sistema nervoso</i>	
Muito frequentes	cefaleias
<i>Doenças gastrointestinais</i>	
Frequentes	diarreia, náuseas
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</i>	
Desconhecido	prurido
<i>Perturbações gerais e alterações no local de administração</i>	
Muito frequentes	fadiga
Frequentes	astenia
<i>Exames complementares de diagnóstico</i>	
Frequentes	aumento na bilirrubina total

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 (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 adultos no estudo EXPEDITION-4 (n = 104) e no estudo EXPEDITION-5 (n = 101). As reações adversas mais frequentes em indivíduos com compromisso renal grave foram prurido (17%) e fadiga (12%) no EXPEDITION-4 e prurido (14,9%) no EXPEDITION-5.

Reações adversas em indivíduos submetidos a transplante hepático ou renal

A segurança de Maviret foi avaliada em 100 indivíduos adultos submetidos a transplante hepático ou renal e com infecção crônica pelo VHC genótipos 1, 2, 3, 4 ou 6, sem cirrose (MAGELLAN-2). O perfil de segurança global em doentes transplantados foi similar ao observado nos estudos de Fase 2 e 3. As reações adversas observadas numa taxa superior ou igual a 5% dos doentes que receberam Maviret durante 12 semanas foram cefaleias (17%), fadiga (16%), náuseas (8%) e prurido (7%).

Segurança em indivíduos coinfectados pelo VHC/VIH-1

O perfil de segurança global em indivíduos adultos coinfectados pelo VHC/VIH-1 (ENDURANCE-1 e EXPEDITION-2) foi comparável ao observado em indivíduos adultos mono infectados pelo VHC.

População pediátrica

A segurança de Maviret em adolescentes infectados pelo VHC GT1-6 tem por base os dados de um estudo aberto de Fase 2/3, que incluiu 47 indivíduos com 12 a < 18 anos de idade, tratados com Maviret comprimidos durante 8 a 16 semanas (DORA-Parte 1). As reações adversas observadas foram comparáveis com as observadas em estudos clínicos de Maviret em adultos.

A segurança de Maviret em crianças com idade entre 3 e menos de 12 anos infectadas pelo VHC GT1-6 tem por base os dados de um estudo aberto de Fase 2/3, que incluiu 80 indivíduos com 3 a < 12 anos de idade, tratados com Maviret granulado revestido, com doses baseadas no peso corporal durante 8, 12 ou 16 semanas (DORA-Parte 2). O padrão de reações adversas observado foi comparável com o observado em estudos clínicos de Maviret comprimidos revestidos por película em adolescentes e adultos. Ocorreram diarreia, náuseas e vômitos numa frequência ligeiramente superior nos indivíduos pediátricos em comparação com os adolescentes (reações adversas: 3,8% vs. 0%, 3,8% vs. 0% e 7,5% vs. 2,1%, respetivamente).

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 suspeitas 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 ≥ 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: Antivirais de utilização sistémica, antivirais de ação direta, código ATC: J05AP57

Mecanismo de ação

Maviret é uma associação de dose fixa de dois agentes antivirais de ação direta, pan-genotípicos, glecaprevir (inibidor da protease 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 das proteínas NS3, NS4A, NS4B, 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 viral e para a 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 6.

Tabela 6. 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 CI₅₀ igualmente baixos em vários genótipos.

Os valores de CE₅₀ de glecaprevir e pibrentasvir contra replicões quiméricos que codificam NS3 ou NS5A de isolados clínicos são apresentados na Tabela 7.

Tabela 7. Atividade de glecaprevir e pibrentasvir contra replicões transitórios contendo NS3 ou NS5A de isolados clínicos do VHC genótipos 1-6

Subtipo VHC	Glecaprevir		Pibrentasvir	
	Número de isolados clínicos	CE ₅₀ mediana, nM (intervalo)	Número de isolados clínicos	CE ₅₀ 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. No replicão do genótipo 3b, a presença dos polimorfismos de ocorrência natural K30 e M31 na NS5A reduziu a suscetibilidade a pibrentasvir em 24 vezes em relação à atividade de pibrentasvir no replicão do genótipo 3a.

Em estudos clínicos

Estudos em doentes adultos sem exposição anterior ao tratamento e em indivíduos com experiência de tratamento com peginterferão (pegIFN), ribavirina (RBV) e/ou sofosbuvir, com ou sem cirrose

Vinte e dois dos aproximadamente 2.300 indivíduos adultos tratados com Maviret durante 8, 12 ou 16 semanas em estudos clínicos de registo 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 adultos com ou sem cirrose compensada que tinham experiência de tratamento com inibidores da NS5A e/ou da protease 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 emergentes do tratamento V36A/M, R155K/T, A156G/T/V ou D168A/T na NS3. 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

emergentes do tratamento adicionais M28A/G, P29Q/R, Q30K, H58D ou Y93H na NS5A observadas em 7 dos indivíduos na altura da falência.

Treze dos 177 indivíduos com infeção crónica pelo VHC genótipo 1 (todas as falências virológicas foram relativas a infeções pelo genótipo 1a) com experiência de tratamento com inibidor de NS5A + SOF tratados com Maviret no estudo B16-439 durante 12 semanas (9 de 13) ou 16 semanas (4 de 13) apresentaram falência virológica. Entre as 13 falências virológicas, foram observadas substituições emergentes do tratamento na NS3 em 4 indivíduos na altura da falência: A156V (n = 2) ou R155W + A156G (n = 2); 3 destes 4 indivíduos também apresentaram Q80K no início do tratamento e na altura da falência. Doze das 13 falências virológicas apresentaram um ou mais polimorfismos na NS5A, detetados nos aminoácidos em posições características (M28V/T, Q30E/H/N/R, L31M/V, H58D, E62D/Q ou Y93H/N) no início do tratamento e 10 dessas 13 desenvolveram substituições adicionais na NS5A (M28A/S/T (n = 3), Q30N (n = 1), L31M/V (n = 2), P32del (n = 1), H58D (n = 4), E62D (n = 1)) na altura da falência do tratamento.

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

Realizou-se uma análise agrupada em indivíduos adultos sem exposição anterior ao tratamento e com experiência de 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 observadas 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 nos resultados do tratamento.

Genótipo 3: para indivíduos que receberam o regime recomendado (n = 313), 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 77% (17/22) com A30K em NS5A iniciais atingiram RVS12. A prevalência global de A30K e Y93H iniciais foi de 7,0% e 4,8%, respetivamente. A capacidade para avaliar o impacto dos polimorfismos iniciais em NS5A foi limitada entre os indivíduos sem exposição anterior ao tratamento e com cirrose e nos indivíduos com experiência de tratamento devido à baixa prevalência de A30K (3,0%, 4/132) ou Y93H (3,8%, 5/132).

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 8 resume os estudos clínicos realizados com Maviret em indivíduos com infeções pelo VHC genótipos 1, 2, 3, 4, 5 ou 6.

Tabela 8: 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
Indivíduos TN e TE-PRS sem cirrose		
GT1	ENDURANCE-1 ^a	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 ^b	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)
	ENDURANCE-5, 6	Maviret durante 8 semanas (n = 75)
	SURVEYOR-1	Maviret durante 12 semanas (n = 32)
	SURVEYOR-2 ^c	Maviret durante 8 semanas (n = 58)
GT1-6	VOYAGE-1 ^f	Maviret durante 8 semanas (GT1, 2, 4, 5 e 6 e GT3 TN) (n = 356) ou 16 semanas (GT3 apenas TE) (n = 6)
Indivíduos TN e TE-PRS com cirrose		
GT1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION-1	Maviret durante 12 semanas (n = 146)
GT3	SURVEYOR-2 ^d	Maviret durante 12 semanas (apenas TN, n = 64) ou 16 semanas (apenas TE, n = 51)
GT5, 6	ENDURANCE-5, 6	Maviret durante 12 semanas (n = 9)
GT1-6	VOYAGE-2 ^f	Maviret durante 12 semanas (GT1, 2, 4, 5 e 6 e GT3 TN) (n = 157) ou 16 semanas (GT3 apenas TE) (n = 3)
GT1-6	EXPEDITION-8	Maviret durante 8 semanas (n = 343) (apenas TN)
Indivíduos com DRC estágio 3b, 4 e 5 com ou sem cirrose		
GT1-6	EXPEDITION-4	Maviret durante 12 semanas (n = 104)
GT1-6	EXPEDITION-5	Maviret durante 8 semanas (n = 84) ou 12 semanas (n = 13) ou 16 semanas (n = 4)
Indivíduos com experiência de tratamento com IP e/ou inibidor de NS5A, com ou sem cirrose		
GT1, 4	MAGELLAN-1 ^e	Maviret durante 12 semanas (n = 66) ou 16 semanas (n = 47)
GT1	B16-439	Maviret durante 12 semanas (n = 78) ou 16 semanas (n = 78) ou Maviret + RBV durante 12 semanas (n = 21) ^g
Indivíduos coinfectados pelo VHC/VIH-1, com ou sem cirrose		
GT1-6	EXPEDITION-2	Maviret durante 8 semanas (n = 137) ou 12 semanas (n = 16)
Indivíduos submetidos a transplante hepático ou renal		
GT1-6	MAGELLAN-2	Maviret durante 12 semanas (n = 100)
Indivíduos adolescentes (12 a < 18 anos de idade)		
GT1-6	DORA (Parte 1) ^a	Maviret durante 8 semanas (n = 44) ou 16 semanas (n = 3)
Crianças (3 a < 12 anos de idade)		
GT1-6	DORA (Parte 2) ^a	Maviret durante 8 semanas (n = 78), 12 semanas (n = 1) ou 16 semanas (n = 1)

TN = sem exposição anterior ao tratamento, TE-PRS = com experiência de tratamento (inclui tratamento anterior que incluiu pegIFN (ou IFN) e/ou RBV e/ou sofosbuvir), IP = inibidor da protease, DRC = doença renal crônica

a. ENDURANCE-1 incluiu 33 indivíduos coinfectados pelo VIH-1. DORA incluiu 3 indivíduos coinfectados pelo VIH-1.

- b. GT2 no SURVEYOR-2 Partes 1 e 2 – Maviret durante 8 semanas (n = 54) ou 12 semanas (n = 25); GT2 no SURVEYOR-2 Parte 4 – Maviret durante 8 semanas (n = 145).
- c. GT3 sem cirrose no SURVEYOR-2 Partes 1 e 2 – Maviret durante 8 semanas (n = 29) ou 12 semanas (n = 54); GT3 sem cirrose no SURVEYOR-2 Parte 3 – Maviret durante 12 semanas (n = 22) ou 16 semanas (n = 22).
- d. GT3 com cirrose no SURVEYOR-2 Parte 2 – Maviret durante 12 semanas (n = 24) ou 16 semanas (n = 4); GT3 com cirrose no SURVEYOR-2 Parte 3 – Maviret durante 12 semanas (n = 40) ou 16 semanas (n = 47).
- e. GT1, 4 no MAGELLAN-1 Parte 1 – Maviret durante 12 semanas (n = 22); GT1, 4 no MAGELLAN-1 Parte 2 – Maviret durante 12 semanas (n = 44) ou 16 semanas (n = 47).
- f. VOYAGE-1 e VOYAGE-2 foram estudos regionais asiáticos.
- g. Maviret não é recomendado para o retratamento de doentes com exposição prévia a inibidores de NS3/4A e/ou NS5A (ver secção 4.4).

Os valores séricos de ARN do 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 do 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 exposição anterior ao tratamento ou com experiência de tratamento, com ou sem cirrose

Dos 2409 indivíduos adultos com doença hepática compensada (com ou sem cirrose) tratados sem exposição anterior ao tratamento ou com experiência de tratamento com associações de peginterferão, ribavirina e/ou sofosbuvir, a idade mediana foi de 53 anos (intervalo: 19 a 88); 73,3% não tinham exposição anterior ao tratamento, 26,7% tinham experiência de tratamento com uma associação contendo sofosbuvir, ribavirina e/ou peginterferão; 40,3% tinham VHC genótipo 1; 19,8% tinham VHC genótipo 2; 27,8% tinham VHC genótipo 3; 8,1% tinham VHC genótipo 4; 3,4% tinham VHC genótipo 5-6; 13,1% tinham idade \geq 65 anos; 56,6% eram do sexo masculino; 6,2% eram de raça negra; 12,3% tinham cirrose; 4,3% tinham compromisso renal grave ou doença renal terminal; 20,0% tinham um índice de massa corporal de pelo menos 30 kg/m²; 7,7% apresentavam coinfeção pelo VIH-1 e o nível de ARN do VHC inicial médio foi de 6,2 log₁₀ UI/ml.

Tabela 9: RVS12 em indivíduos adultos sem exposição anterior ao tratamento e com experiência de tratamento^a 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-1b, SURVEYOR-1, -2 e EXPEDITION-1, 2^b, -4 e 8)

	Genótipo 1	Genótipo 2	Genótipo 4	Genótipo 5	Genótipo 6
RVS12 em indivíduos sem cirrose					
8 semanas	99,2% (470/474)	98,1% (202/206)	95,2% (59/62)	100% (2/2)	92,3% (12/13)
Resultado para indivíduos sem RVS12					
FV sob tratamento	0,2% (1/474)	0% (0/206)	0% (0/62)	0% (0/2)	0% (0/13)
Recidiva ^c	0% (0/471)	1,0% (2/204)	0% (0/61)	0% (0/2)	0% (0/13)
Outros ^d	0,6% (3/474)	1,0% (2/206)	4,8% (3/62)	0% (0/2)	7,7% (1/13)
RVS12 em indivíduos com cirrose					
8 semanas	97,8% (226/231)	100% (26/26)	100% (13/13)	100% (1/1)	100% (9/9)
12 semanas	96,8% (30/31)	90,0% (9/10)	100% (8/8)	---	100% (1/1)
Resultado para indivíduos sem RVS12					
FV sob tratamento	0% (0/262)	0% (0/36)	0% (0/21)	0% (0/1)	0% (0/10)
Recidiva ^c	0,4% (1/256)	0% (0/35)	0% (0/20)	0% (0/1)	0% (0/10)
Outros ^d	1,9% (5/262)	2,8% (1/36)	0% (0/21)	0% (0/1)	0% (0/10)

FV = falência virológica

a. A percentagem de indivíduos com experiência de tratamento anterior com PRS é de 26%, 14%, 24%, 0% e 13% 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.

b. Inclui um total de 154 indivíduos coinfectados pelo VIH-1 no ENDURANCE-1 e EXPEDITION-2 que receberam a duração recomendada.

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

d. Inclui indivíduos que interromperam devido a acontecimento adverso, perda no seguimento ou indivíduos retirados do estudo.

Dos indivíduos infetados pelo genótipo 1, 2, 4, 5 ou 6 com doença renal terminal recrutados para o EXPEDITION-4, 97,8% (91/93) atingiram RVS12 sem falências virológicas.

Estudo clínico em indivíduos com infecção pelo genótipo 5 ou 6

O ENDURANCE-5,6 foi um estudo aberto em 84 indivíduos adultos TN ou TE-PRS infetados pelo VHC GT5 (N = 23) ou 6 (N = 61). Os indivíduos sem cirrose receberam Maviret durante 8 semanas e os indivíduos com cirrose compensada receberam Maviret durante 12 semanas. Dos 84 indivíduos tratados, a idade mediana foi de 59 anos (intervalo: 24 a 79); 27% tinham VHC genótipo 5; 73% tinham VHC genótipo 6; 54% eram do sexo feminino, 30% eram caucasianos, 68% eram asiáticos; 90% eram TN ao VHC e 11% tinham cirrose compensada.

A taxa de RVS12 global foi de 97,6% (82/84). A taxa de RVS12 foi de 95,7% (22/23) para indivíduos infetados pelo GT5 e de 98,4% (60/61) para indivíduos infetados pelo GT6. Um indivíduo TN infetado pelo GT5, sem cirrose, sofreu recidiva e um indivíduo TN infetado pelo GT6 com cirrose compensada sofreu falência virológica durante o tratamento.

Indivíduos com infecção pelo genótipo 1, 2, 4, 5 ou 6, com cirrose, que receberam Maviret durante 8 semanas

A segurança e eficácia da administração de Maviret durante 8 semanas em indivíduos adultos com infecção pelo genótipo 1, 2, 4, 5 ou 6, sem exposição anterior ao tratamento, com cirrose compensada, foram avaliadas num estudo aberto, de braço único (EXPEDITION-8).

Dos 280 indivíduos tratados, a idade mediana foi de 60 anos (intervalo: 34 a 88); 81,8% tinham VHC genótipo 1; 10% tinham VHC genótipo 2; 4,6% tinham VHC genótipo 4; 0,4% tinham VHC genótipo 5; 3,2% tinham VHC genótipo 6; 60% eram do sexo masculino; 9,6% eram de raça negra.

A taxa de RVS12 global foi de 98,2% (275/280). Não houve falências virológicas.

Indivíduos com infecção pelo genótipo 3

A eficácia de Maviret em indivíduos sem exposição anterior ao tratamento ou com experiência de tratamento com associações de peginterferão, ribavirina e/ou sofosbuvir com infecção por hepatite C crónica genótipo 3 foi demonstrada nos estudos clínicos ENDURANCE-3 (adultos sem exposição anterior ao tratamento e sem cirrose), EXPEDITION-8 (adultos sem exposição anterior ao tratamento e com cirrose) e SURVEYOR-2 Parte 3 (adultos com e sem cirrose e/ou com experiência de tratamento).

ENDURANCE-3 foi um estudo parcialmente aleatorizado, aberto, com controlo ativo, em indivíduos sem exposição anterior ao tratamento e com infecção pelo genótipo 3. 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. EXPEDITION-8 foi um estudo aberto, de braço único, em indivíduos com infecção pelo genótipo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6, sem exposição anterior ao tratamento, com cirrose compensada, que receberam Maviret durante 8 semanas. SURVEYOR-2 Parte 3 foi um estudo aberto que avaliou a eficácia de Maviret em indivíduos com experiência de tratamento, com infecção pelo genótipo 3, sem cirrose e com cirrose compensada, durante 16 semanas. Entre os indivíduos com experiência de tratamento, 46% (42/91) falhou um regime anterior contendo sofosbuvir.

Tabela 10: RVS12 em indivíduos adultos infectados pelo genótipo 3, sem exposição anterior ao tratamento e sem cirrose (ENDURANCE-3)

RVS	Maviret 8 semanas N = 157	Maviret 12 semanas N = 233	SOF+DCV 12 semanas N = 115
	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%)		
Resultado para indivíduos sem RVS12			
FV sob tratamento	0,6% (1/157)	0,4% (1/233)	0% (0/115)
Recidiva ^a	3,3% (5/150)	1,4% (3/222)	0,9% (1/114)
Outros ^b	1,3% (2/157)	3,0% (7/233)	2,6% (3/115)

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

b. Inclui indivíduos que descontinuaram devido a acontecimento adverso, perda no seguimento ou indivíduos retirados do estudo.

Numa análise agrupada de doentes adultos 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 no início do tratamento, 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 11: RVS12 em indivíduos infectados pelo genótipo 3, com ou sem cirrose (SURVEYOR-2 Parte 3 e EXPEDITION-8)

	Sem exposição anterior ao tratamento com cirrose	Sem exposição anterior ao tratamento com cirrose	Com experiência de tratamento com ou sem cirrose
	Maviret 8 semanas (N = 63)	Maviret 12 semanas (N = 40)	Maviret 16 semanas (N = 69)
RVS	95,2% (60/63)	97,5% (39/40)	95,7% (66/69)
Resultado para indivíduos sem RVS12			
FV sob tratamento	0% (0/63)	0% (0/40)	1,4% (1/69)
Recidiva ^a	1,6% (1/62)	0% (0/39)	2,9% (2/68)
Outros ^b	3,2% (2/63)	2,5% (1/40)	0% (0/69)
RVS pelo estado de cirrose			
Sem cirrose	ND	ND	95,5% (21/22)
Cirrose	95,2% (60/63)	97,5% (39/40)	95,7% (45/47)

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

b. Inclui indivíduos que descontinuaram devido a acontecimento adverso, perda no seguimento ou indivíduos retirados do estudo.

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

Indivíduos com infecção pelo genótipo 3b

O GT3b é um subtipo reportado num número relativamente pequeno de doentes infetados pelo VHC na China e em alguns países do Sul e Sudeste da Ásia, mas raramente fora desta região. Os estudos VOYAGE-1 e VOYAGE-2 foram realizados na China, Singapura e Coreia do Sul em indivíduos adultos infetados pelo VHC genótipo 1-6 sem cirrose (VOYAGE-1) ou com cirrose compensada (VOYAGE-2), sem exposição anterior ao tratamento (TN) ou com experiência de tratamento com associações de interferão, peginterferão, ribavirina e/ou sofosbuvir (TE-PRS). Todos os indivíduos sem cirrose ou com cirrose compensada receberam Maviret durante 8 ou 12 semanas, respetivamente, exceto os indivíduos infetados pelo GT3 que eram TE-PRS, que receberam Maviret durante 16 semanas. As taxas de RVS12 globais foram de 97,2% (352/362) e de 99,4% (159/160) no VOYAGE-1 e VOYAGE-2, respetivamente.

Entre os indivíduos infetados pelo GT3b sem cirrose foi observada uma taxa de RVS12 numericamente inferior de 58,3% (7/12) [62,5% (5/8) em indivíduos TN e 50% (2/4) em indivíduos TE-PRS] quando comparada com a de indivíduos infetados pelo GT3a sem cirrose [92,9% (13/14)]. Três indivíduos TN infetados pelo GT3b sofreram recidiva e dois indivíduos TE-PRS infetados pelo GT3b sofreram falência virológica durante o tratamento. Entre os indivíduos com cirrose compensada, a taxa de RVS12 global em indivíduos infetados pelo GT3b foi de 87,5% (7/8) [85,7% (6/7) em indivíduos TN e 100% (1/1) em indivíduos TE-PRS] e de 100% (6/6) em indivíduos infetados pelo GT3a. Um indivíduo TN infetado pelo GT3b sofreu recidiva.

Taxa de RVS12 global observada nos estudos clínicos em indivíduos adultos sem exposição anterior ao tratamento ou com experiência de tratamento, com ou sem cirrose

Em indivíduos sem exposição anterior ao tratamento (TN) ou com experiência de tratamento com associações de interferão, peginterferão, ribavirina e/ou sofosbuvir (TE-PRS) que receberam a duração recomendada, 97,5% (1.395/1.431) atingiram a RVS12 global, enquanto 0,2% (3/1.431) sofreram falência virológica durante o tratamento e 0,9% (12/1.407) sofreram recidiva pós-tratamento.

Em indivíduos TN ou TE-PRS com cirrose compensada que receberam a duração recomendada, 97,1% (431/444) atingiram RVS12 (entre os quais 97,7% [335/343] dos indivíduos TN atingiram RSV12), enquanto 0,2% (1/444) sofreram falência virológica durante o tratamento e 0,9% (4/434) sofreram recidiva pós-tratamento.

Em indivíduos TN sem cirrose que receberam a duração recomendada de 8 semanas, 97,5% (749/768) atingiram RVS12, enquanto 0,1% (1/768) sofreram falência virológica durante o tratamento e 0,7% (5/755) sofreram recidiva pós-tratamento.

Em indivíduos TE-PRS sem cirrose que receberam a duração recomendada, 98,2% (215/219) atingiram RVS12, enquanto 0,5% (1/219) sofreram falência virológica durante o tratamento e 1,4% (3/218) sofreram recidiva pós-tratamento.

A presença de coinfeção pelo VIH-1 não teve impacto na eficácia. A taxa de RVS12 nos indivíduos TN ou TE-PRS coinfetados pelo VHC/VIH-1 tratados durante 8 ou 12 semanas (sem cirrose e com cirrose compensada, respetivamente) foi de 98,2% (165/168) no ENDURANCE-1 e EXPEDITION-2. Um indivíduo sofreu falência virológica durante o tratamento (0,6%, 1/168) e não houve indivíduos com recidiva (0%, 0/166).

Estudo clínico em indivíduos submetidos a transplante hepático ou renal

MAGELLAN-2 foi um estudo aberto, de braço único, em 100 indivíduos adultos com transplante hepático ou renal prévio e com infecção pelo VHC genótipo 1-6, sem cirrose, que receberam Maviret durante 12 semanas. O estudo incluiu indivíduos sem exposição anterior ao tratamento e indivíduos com experiência de tratamento com associações de peginterferão, ribavirina e/ou sofosbuvir, à exceção dos indivíduos infetados pelo VHC genótipo 3, em que nenhum tinha exposição anterior ao tratamento.

Dos 100 indivíduos tratados, a idade mediana foi de 60 anos (intervalo: 39 a 78); 57% tinham VHC genótipo 1; 13% tinham VHC genótipo 2; 24% tinham VHC genótipo 3; 4% tinham VHC genótipo 4; 2% tinham VHC genótipo 6; 75% eram do sexo masculino; 8% eram de raça negra; 66% não tinham exposição anterior ao tratamento; nenhum tinha cirrose e 80% apresentavam um estado fibrótico basal F0 ou F1; 80% tinham sido submetidos a transplante hepático e 20% tinham sido submetidos a transplante renal. Os imunossuppressores permitidos em coadministração foram ciclosporina < 100 mg/dia, tacrolímus, sirolímus, everolímus, azatioprina, ácido micofenólico, prednisona e prednisolona.

A taxa de RVS12 global em indivíduos submetidos a transplante foi de 98,0% (98/100). Verificou-se uma recidiva e nenhuma falência virológica durante o tratamento.

Estudo clínico em indivíduos com compromisso renal

EXPEDITION-5 foi um estudo aberto em 101 indivíduos adultos com infecção pelo VHC genótipo 1-6, sem cirrose ou com cirrose compensada e doença renal crônica (DRC) estadio 3b, 4 ou 5. Os indivíduos ou não tinham exposição anterior ao tratamento ou tinham experiência de tratamento com associações de peginterferão, ribavirina e/ou sofosbuvir e receberam Maviret durante 8, 12, ou 16 semanas conforme as durações de tratamento aprovadas.

Dos 101 indivíduos tratados, a idade mediana foi de 58 anos (intervalo: 32 a 87); 53% tinham VHC genótipo 1; 27% tinham VHC genótipo 2; 15% tinham VHC genótipo 3; 4% tinham VHC genótipo 4; 59% eram do sexo masculino; 73% eram caucasianos; 80% não tinham exposição anterior ao tratamento para o VHC; 13% tinham cirrose e 65% apresentavam um estado fibrótico basal F0 ou F1; 7% tinham DRC estadio 3b; 17% tinham DRC estadio 4 e 76% tinham DRC estadio 5 (todos a fazer diálise); 84 indivíduos receberam 8 semanas de tratamento, 13 indivíduos receberam 12 semanas de tratamento e 4 indivíduos receberam 16 semanas de tratamento.

A taxa de RVS12 global foi de 97% (98/101). Não houve falências virológicas.

Durabilidade da resposta virológica sustentada

Num estudo de seguimento a longo prazo (M13-576), 99,5% (374/376) dos indivíduos adultos que tinham atingido RVS12 em estudos clínicos anteriores de Maviret mantiveram a RVS até à última consulta de seguimento (duração mediana do seguimento: 35,5 meses): 100%, 99,6% e 95,8% dos indivíduos que tinham recebido tratamento durante 8, 12 e 16 semanas com Maviret, respetivamente. Dos 2 indivíduos que não mantiveram a RVS, 1 sofreu uma recidiva tardia 390 dias após o tratamento com Maviret e o outro indivíduo teve uma reinfeção com um genótipo diferente do VHC.

Idosos

Os 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 com idade \geq 65 anos foram semelhantes às de doentes com idade < 65 anos, entre grupos de tratamento.

População pediátrica

A eficácia, segurança e farmacocinética de Maviret em crianças com idade entre 3 anos e menos de 18 anos foi demonstrada num estudo aberto composto por duas partes, DORA Parte 1 e Parte 2.

O DORA Parte 1 avaliou a segurança e eficácia de Maviret 300 mg/120 mg (três comprimidos revestidos por película de 100 mg/40 mg) durante 8 ou 16 semanas em 47 adolescentes dos 12 a < 18 anos de idade. A idade mediana foi de 14 anos (intervalo: 12 a 17); 79% tinham VHC genótipo 1; 6% tinham VHC genótipo 2; 9% tinham VHC genótipo 3; 6% tinham VHC genótipo 4; 55% eram do sexo feminino; 11% eram de raça negra; 77% não tinham exposição anterior ao tratamento; 23%

tinham experiência de tratamento com interferão; 4% apresentavam coinfeção pelo VIH; nenhum tinha cirrose; o peso médio foi de 59 kg (intervalo: 32 a 109).

No DORA Parte 1, a taxa de RVS12 global foi de 100% (47/47). Nenhum indivíduo sofreu falência virológica.

O DORA Parte 2 avaliou a segurança e eficácia de Maviret granulado com doses baseadas no peso durante 8, 12 ou 16 semanas em 80 crianças com idade entre 3 anos e menos de 12 anos. 18 indivíduos receberam a dose mais baixa inicial e 62 indivíduos receberam a dose recomendada final. A idade mediana foi de 7 anos (intervalo: 3 a 11); 73% tinham VHC genótipo 1; 3% tinham VHC genótipo 2; 23% tinham VHC genótipo 3; 3% tinham VHC genótipo 4; 55% eram do sexo feminino; 6% eram de raça negra; 97,5% não tinham exposição anterior ao tratamento; 2,5% tinham experiência de tratamento com interferão; 1% apresentavam coinfeção pelo VIH; nenhum tinha cirrose; o peso médio foi de 26 kg (intervalo: 13 a 44).

No DORA Parte 2, a taxa de RVS12 global para os indivíduos que receberam a dose recomendada final foi de 98,4% (61/62). Nenhum indivíduo a tomar a dose recomendada final sofreu falência virológica. Uma criança de 9 anos com infeção por VHC GT3b, que tinha recebido a dose mais baixa inicial, sofreu falência virológica. A criança tinha K30R e V31M no início do tratamento e Y93H emergente do tratamento na NS5A, na recidiva; não foram detetadas substituições no início do tratamento ou emergentes do tratamento na NS3.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas dos componentes de Maviret são disponibilizadas na Tabela 12.

Tabela 12: Propriedades farmacocinéticas dos componentes de Maviret em indivíduos saudáveis

	Glecaprevir	Pibrentasvir
Absorção		
T _{max} (h) ^a de comprimidos	5,0	5,0
T _{max} (h) ^a de granulado	3,0-4,0	3,0-5,0
Efeito de uma refeição (em comparação com jejum) ^b em comprimidos para adultos	↑ 83-163%	↑ 40-53%
Efeito de uma refeição (em comparação com jejum) ^b em granulado	↑ 131-168%	↑ 56-115%
Distribuição		
% de ligação às proteínas plasmáticas humanas	97,5	> 99,9
Razão sangue/plasma	0,57	0,62
Biotransformação		
Biotransformação	Secundário	nenhum
Eliminação		
Principal via de eliminação	Excreção biliar	Excreção biliar
t _{1/2} (h) em estado estacionário	6-9	23-29
% de dose excretada na urina ^c	0,7	0
% de dose excretada nas fezes ^c	92,1 ^d	96,6
Transporte		
Substrato de transportador	gp-P, BCRP e OATP1B1/3	gp-P e sem excluir BCRP

a. T_{max} mediano após doses únicas de glecaprevir e pibrentasvir em indivíduos saudáveis.

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

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

d. Os 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 AUC₂₄ foi de 13 600 ng•h/ml para o glecaprevir e de 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 modelos farmacocinéticos populacionais de Maviret em doentes infetados com hepatite C crónica, os valores de AUC₂₄ em estado estacionário para o glecaprevir e pibrentasvir foram de 4.800 e 1.430 ng•h/ml em indivíduos sem cirrose (N = 1.804), e de 10.500 e 1.530 ng•h/ml em indivíduos com cirrose (N = 280), respetivamente. Em relação aos indivíduos saudáveis (N = 230), a estimativa de população da AUC_{24, ss} 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 de glecaprevir aumentou de forma superior ao proporcional da dose (1200 mg por dia [QD] apresentou uma exposição 516 vezes superior a 200 mg QD), o que pode estar relacionado com a saturação dos transportadores de absorção e efluxo.

A AUC de pibrentasvir aumentou de forma superior ao proporcional da 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 ≥ 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

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

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 (12 a 88 anos) analisado, a idade não teve um efeito clinicamente relevante na exposição a glecaprevir ou pibrentasvir.

População pediátrica

Nas doses recomendadas de acordo com o peso corporal do doente, as exposições de glecaprevir e pibrentasvir em crianças com 3 a < 12 anos de idade enquadraram-se no intervalo de exposição eficaz em adultos dos estudos de Fase 2/3. Maviret está disponível na forma de comprimido para crianças com idade entre 12 anos e menos de 18 anos ou com peso superior a 45 kg. O granulado não foi estudado em crianças com idade superior a 12 anos. Os comprimidos e o granulado não são intercambiáveis. A farmacocinética de glecaprevir e pibrentasvir não foi estabelecida em crianças com < 3 anos de idade ou com menos de 12 kg de peso.

Compromisso renal

As AUC 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 AUC de glecaprevir e pibrentasvir foram semelhantes com e sem diálise (diferença $\leq 18\%$) 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 cromossômica 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, na fertilidade masculina ou feminina ou no 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) as exposições humanas na dose recomendada de Maviret. A 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, respetivamente, 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 granulado

Copovidona
Tocofersolano
Monocaprilato de propilenoglicol
Dióxido de silício coloidal
Croscarmelose sódica (apenas no granulado de glecaprevir)
Fumarato sódico de estearilo

Revestimento do granulado

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

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Maviret granulado revestido é fornecido em embalagens com saquetas de película de politereftalato de etileno (PET)/alumínio/ polietileno. Cada embalagem contém 28 saquetas.

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 Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemanha

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1213/003

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

Data da primeira autorização: 26 de julho de 2017

Data da última renovação: 22 de março de 2022

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 dos comprimidos revestidos por película

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
ALEMANHA

ou

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote do granulado revestido em saqueta

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

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 (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS 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.

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).

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(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. 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(S) 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 Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemanha

12. NÚMERO(S) 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 100 mg/40 mg

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(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

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

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose. Ver folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

comprimidos revestidos por película

21 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) 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 Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemanha

12. NÚMERO(S) 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 100 mg/40 mg

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 (como logo)

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

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

Maviret 50 mg/20 mg granulado revestido em saqueta
glecaprevir/pibrentasvir

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada saqueta contém 50 mg de glecaprevir e 20 mg de pibrentasvir.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose e propilenoglicol. Ver folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

granulado revestido

28 saquetas

5. MODO E VIA(S) 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 Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1213/003

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

maviret 50 mg/20 mg

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 MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

SAQUETA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Maviret 50 mg/20 mg granulado revestido em saqueta
glecaprevir/pibrentasvir
via oral

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

AbbVie (como logo)

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

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

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 e crianças com idade igual ou superior a 3 anos com hepatite C prolongada ('crónica'). Esta é uma doença infecciosa que afeta o fígado, causada pelo vírus da hepatite C. Maviret 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).
- 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, adesivos transdérmicos 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
- Diabetes. Após o início do tratamento com Maviret poderá necessitar de um controlo mais rigoroso dos seus níveis de glucose no sangue e/ou um ajuste do seu tratamento para a diabetes. Alguns doentes com diabetes apresentaram níveis baixos de açúcar no sangue (hipoglicemia) após o início do tratamento com medicamentos como Maviret.

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

Não administrar este medicamento a crianças com idade inferior a 3 anos ou com peso inferior a 12 kg. A utilização de Maviret em crianças com idade inferior a 3 anos ou com peso inferior a 12 kg 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.

Medicamentos acerca dos quais deve informar o seu médico antes de tomar Maviret	
Medicamento	Função do medicamento
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
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.

Maviret contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

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. Maviret em comprimidos destina-se a adultos, crianças com idade igual ou superior a 12 anos, ou crianças com peso igual ou superior a 45 kg. Maviret em granulado revestido destina-se a crianças com idade entre 3 anos e menos de 12 anos e com peso entre 12 kg e menos de 45 kg.

Que quantidade tomar

A dose recomendada para adultos, crianças com idade igual ou superior a 12 anos, ou crianças com peso igual ou superior a 45 kg 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 para compensar um comprimido esquecido.

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)
- aumento num parâmetro laboratorial da função do fígado (bilirrubina)

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em cada 100 pessoas

- inchaço da face, lábios, língua, garganta, abdómen, braços ou pernas

Desconhecido: não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis

- comichão

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 prazo de validade corresponde ao último dia do mês.

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).

Maviret contém lactose e sódio. Ver secção 2.

Qual o aspeto de Maviret e conteúdo da embalagem

Os comprimidos de Maviret são comprimidos revestidos por película (comprimidos) 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 Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemanha

Fabricante

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemanha

ou

AbbVie Logistics B.V
Zuiderzeelaan 53
8017 JV Zwolle
Países Baixos

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

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

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

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.

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Maviret 50 mg/20 mg granulado revestido em saqueta glecaprevir/pibrentasvir

Leia com atenção todo este folheto antes de o seu filho começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para o seu filho.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o médico ou farmacêutico do seu filho.
- Este medicamento foi receitado apenas para o seu filho. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença do seu filho.
- Se o seu filho tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o médico ou farmacêutico do seu filho. 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 o seu filho tomar Maviret
3. Como tomar Maviret
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Maviret
6. Conteúdo da embalagem e outras informações
7. Instruções de utilização

1. O que é Maviret e para que é utilizado

Maviret é um medicamento antiviral utilizado para tratar crianças com idade igual ou superior a 3 anos com hepatite C prolongada (“crónica”). Esta é uma doença infecciosa que afeta o fígado, causada pelo vírus da hepatite C. Maviret 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 organismo.

2. O que precisa de saber antes de o seu filho tomar Maviret

Não dê Maviret se:

- o seu filho tem alergia ao glecaprevir, pibrentasvir ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- o seu filho tem problemas graves do fígado para além da hepatite C.
- o seu filho 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)
 - dabigatrano etexilato (para prevenir coágulos sanguíneos)
 - medicamentos contendo etinilestradiol (como medicamentos contraceptivos, incluindo anéis vaginais, adesivos transdérmicos e comprimidos)
 - rifampicina (para infeções)
 - hipericão (*Hypericum perforatum*) (erva medicinal usada para a depressão ligeira).

Não dê Maviret ao seu filho se este tomar algum dos medicamentos acima mencionados. Se tiver dúvidas, fale com o médico ou farmacêutico do seu filho antes de lhe dar Maviret.

Advertências e precauções

Fale com o médico do seu filho se ele tiver o seguinte, uma vez que o médico poderá querer vigiar o seu filho mais de perto:

- problemas do fígado para além da hepatite C
- uma infeção atual ou anterior pelo vírus da hepatite B
- diabetes. Após o início do tratamento com Maviret, o seu filho poderá necessitar de um controlo mais rigoroso dos seus níveis de glucose no sangue e/ou de um ajuste do tratamento para a diabetes. Alguns doentes com diabetes apresentaram níveis baixos de açúcar no sangue (hipoglicemia) após o início do tratamento com medicamentos como Maviret.

Análises ao sangue

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

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

Crianças com menos de 3 anos de idade

Não dê este medicamento a crianças com idade inferior a 3 anos ou com peso inferior a 12 kg. A utilização de Maviret em crianças com idade inferior a 3 anos ou com peso inferior a 12 kg não foi ainda estudada.

Outros medicamentos e Maviret

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

Informe o médico ou farmacêutico do seu filho antes de dar Maviret, se ele estiver a tomar qualquer um dos medicamentos indicados na tabela abaixo. O médico pode precisar de alterar a dose destes medicamentos.

Medicamentos acerca dos quais deve informar o médico do seu filho antes de lhe dar Maviret	
Medicamento	Função do medicamento
ciclosporina, tacrolímus	para suprimir o sistema imunitário
darunavir, efavirenz, lopinavir, ritonavir	para infeção pelo VIH
digoxina	para problemas do coração
fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina	para baixar o colesterol
varfarina e outros medicamentos semelhantes*	para prevenir coágulos sanguíneos

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

Se alguma das situações acima referidas se aplica ao seu filho (ou se tiver dúvidas), fale com o médico ou farmacêutico do seu filho antes de lhe dar Maviret.

Maviret contém lactose

Se foi informado pelo seu médico de que o seu filho tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de dar este medicamento.

Maviret contém propilenoglicol

Este medicamento contém 4 mg de propilenoglicol em cada saqueta.

Maviret contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por saqueta, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Maviret

Dê este medicamento exatamente como indicado pelo médico ou farmacêutico do seu filho. Fale com o médico ou farmacêutico do seu filho se tiver dúvidas. Maviret em granulado revestido destina-se a crianças com idade entre 3 anos e menos de 12 anos e com peso entre 12 kg e menos de 45 kg. Maviret em comprimidos destina-se a adultos, crianças com idade igual ou superior a 12 anos, ou crianças com peso igual ou superior a 45 kg.

O médico do seu filho irá informar durante quanto tempo o seu filho deve tomar Maviret.

Que quantidade tomar

A dose recomendada para crianças com idade entre 3 e menos de 12 anos baseia-se no seu peso corporal, conforme apresentado na tabela abaixo.

Peso da criança (kg)	Número de saquetas uma vez por dia
De 12 a menos de 20 kg	3 saquetas
De 20 a menos de 30 kg	4 saquetas
De 30 a menos de 45 kg	5 saquetas

Para crianças com peso igual ou superior a 45 kg, fale com o médico do seu filho sobre a possibilidade de dar Maviret comprimidos.

Como tomar Maviret

- Dê Maviret uma vez por dia, imediatamente antes ou após um lanche ou refeição.
- Misture a totalidade do granulado da saqueta com uma pequena quantidade de alimentos recomendados para depois engolir. O granulado não deve ser esmagado ou mastigado (consulte a secção “Instruções de utilização” para obter a lista de alimentos recomendados).
- Não dê Maviret granulado através de uma sonda de alimentação.

Se o seu filho ficar indisposto (vomitar) após tomar Maviret, pode afetar a quantidade de Maviret no sangue dele. Tal pode fazer com que Maviret não funcione tão bem.

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

Se ele tomar mais Maviret do que deveria

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

Caso se tenha esquecido de dar Maviret

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

Caso se tenha esquecido de dar uma dose ao seu filho, calcule quanto tempo passou desde que ele deveria ter tomado Maviret pela última vez:

- Caso se aperceba **até 18 horas** da hora a que o seu filho normalmente toma Maviret, dê a dose assim que possível. Depois dê a próxima dose à hora habitual.
- Caso se aperceba **18 horas ou mais** após a hora a que o seu filho normalmente toma Maviret, espere e dê a próxima dose à hora habitual. Não dê uma dose a dobrar para compensar uma dose esquecida.

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

4. Efeitos indesejáveis possíveis

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

Informe o médico ou farmacêutico do seu filho se detetar algum dos seguintes efeitos indesejáveis:

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

- indisposição (náuseas)
- diarreia
- sentir-se fraco ou com falta de energia (astenia)
- aumento num parâmetro laboratorial da função do fígado (bilirrubina)

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em cada 100 pessoas

- inchaço da face, lábios, língua, garganta, abdómen, braços ou pernas

Desconhecido: a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis

- comichão

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se o seu filho tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o médico ou farmacêutico do seu filho. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, 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 na saqueta, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês.

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 saqueta contém 50 mg de glecaprevir e 20 mg de pibrentasvir.
- Os outros componentes são: Copovidona, tocofersolano, monocaprilato de propilenoglicol, dióxido de silício coloidal, croscarmelose sódica (apenas no granulado de glecaprevir), fumarato sódico de estearilo, hipromelose (E464), lactose mono-hidratada, dióxido de titânio, macrogol, óxido de ferro vermelho (E172), óxido de ferro amarelo (E172).

Maviret contém lactose, propilenoglicol e sódio. Ver secção 2.

Qual o aspeto de Maviret e conteúdo da embalagem

Maviret granulado revestido é fornecido em embalagens com saquetas de película de poliéster/alumínio/polietileno. Cada embalagem contém 28 saquetas. Cada saqueta contém granulado cor-de-rosa e amarelo.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemanha

Fabricante

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

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

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Ελλάδα

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

Österreich

AbbVie GmbH
Tel.: +43 1 20589-0

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel.: +34 9 1 384 09 10

Polska

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

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

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

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.

7. Instruções de utilização

Leia toda a secção 7 antes de utilizar Maviret granulado em saquetas.

Passo 1. Obter o número de saquetas aconselhado pelo médico do seu filho

Peso da criança (kg)	Número de saquetas uma vez por dia	Quantidade de alimento (aproximada)
De 12 a menos de 20 kg	3 saquetas	Cerca de 1-2 colheres de chá (5-10 ml) do alimento recomendado listado no passo 2
De 20 a menos de 30 kg	4 saquetas	
De 30 a menos de 45 kg	5 saquetas	

Para crianças com peso igual ou superior a 45 kg, fale com o médico do seu filho sobre a possibilidade de dar Maviret comprimidos.
Não dê mais de 5 saquetas.

Passo 2. Escolher o alimento adequado para misturar com Maviret granulado

O alimento adequado deve colar à colher. Deve ser mole, ter um baixo teor em água e poder ser engolido sem mastigar.

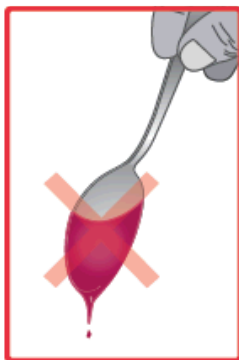


Exemplo de alimentos recomendados:

- ✓ Iogurte grego
- ✓ Queijo amanteigado/creme
- ✓ Manteiga de amendoim
- ✓ Creme de chocolate e avelã para barrar
- ✓ Compota espessa
- ✓ Outro alimento que cole à colher

Nota: para além do alimento utilizado para misturar o granulado, Maviret também deve ser tomado ao mesmo tempo ou logo após uma refeição ou lanche. O alimento utilizado para misturar o granulado não substitui a refeição ou lanche a tomar com Maviret.

Não utilize alimentos que escorram da colher, uma vez que o medicamento poderá dissolver-se rapidamente, ter um sabor amargo e tornar-se menos eficaz. **Não** utilize alimentos aos quais o seu filho seja alérgico.



Exemplos de alimentos a **não** utilizar:

- ✗ Líquidos ou alimentos aguados
- ✗ Puré de maçã
- ✗ Alimentos ou líquidos aquecidos ou congelados
- ✗ Pão ou outro alimento que requeira mastigar
- ✗ Iogurte que não seja grego
- ✗ Comida para bebé
- ✗ Alimentos que escorram da colher

Para mais informações sobre alimentos adequados, contacte o médico ou farmacêutico do seu filho.

Passo 3. Reunir os materiais



Coloque os seguintes elementos numa superfície limpa:

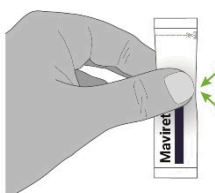
- Embalagem com as saquetas dentro
- Alimento mole
- Taça para fazer a mistura
- Colher de chá
- Tesoura

Passo 4. Medir o alimento

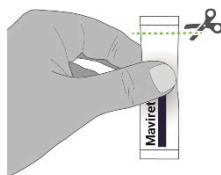


- Coloque uma quantidade pequena (1-2 colheres de chá ou 5-10 ml) de alimento mole numa taça.
- O granulado no interior das saquetas é muito pequeno, pelo que a colocação do alimento primeiro na taça irá ajudar a contê-lo.

Passo 5. Preparar a saqueta



- Procure a linha tracejada na saqueta para encontrar a extremidade superior.
- Segure na saqueta na vertical e bata levemente no topo da saqueta. Continue a bater até que todo o granulado no interior caia no fundo.
- Sinta a área superior da saqueta com cuidado para se certificar de que todo o granulado se encontra no fundo.



Passo 6. Cortar o topo da saqueta

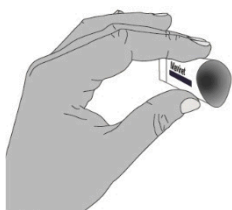
- Aperte a saqueta no centro, acima do granulado no interior.
- Utilize a tesoura para cortar totalmente o topo da saqueta.

Tenha cuidado: o granulado é muito pequeno e pode cair facilmente.



Passo 7. Verter o conteúdo da saqueta

- Certifique-se de que a saqueta está totalmente aberta.
- Verta cuidadosamente todo o granulado (cor-de-rosa e amarelo) da saqueta na taça com o alimento.
- Bata levemente na saqueta para fazer sair todo o granulado.
- Repita o procedimento para cada saqueta da dose diária do seu filho.



Passo 8. Verificar a saqueta

Observe o interior de cada saqueta para se certificar de que não há mais granulado no interior.

Não deixe ficar qualquer granulado, pois o medicamento não funcionará tão bem se não for tomada a dose completa.



Passo 9. Misturar

- Utilize a colher de chá para misturar delicadamente o granulado no alimento.
- **Não** esmague o granulado. Se for esmagado, o granulado terá um sabor amargo.
- **Não** guarde a mistura; dê ao seu filho imediatamente.

Se não for dada em 5 minutos, a mistura poderá ter um sabor amargo.

Se não for dada em 15 minutos, o medicamento poderá ser menos eficaz. Deite fora e comece novamente.



Passo 10. Dar o medicamento

- Retire uma pequena quantidade da mistura com a colher de chá.
- Certifique-se de que o seu filho engole a mistura sem a mastigar.
- Repita até que o seu filho tenha tomado toda a mistura.
- Se restar qualquer granulado, adicione mais alimento e misture. Depois, termine a dose.
- Certifique-se de que o seu filho toma a dose completa do medicamento.

⚠ Se o seu filho falhar uma dose, consulte a secção 3 “Como tomar Maviret” para obter mais informação.



Passo 11. Confirmar a dose do dia seguinte

Verifique para se certificar de que existem saquetas suficientes para a próxima dose de Maviret do seu filho.

Para obter mais saquetas ou para voltar a aviar a sua receita, contacte o médico ou farmacêutico do seu filho.