

## I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

### MAVIRET®

glecaprevir/pibrentasvir

### APRESENTAÇÃO:

Caixa mensal com 84 comprimidos revestidos divididos em 4 embalagens semanais cada uma contendo 7 blísteres com 3 comprimidos revestidos cada.

### USO ORAL

### USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO:

#### Cada comprimido revestido contém:

glecaprevir (utilizado na forma de glecaprevir hidratado) .....	100 mg
pibrentasvir.....	40 mg

Excipientes: copovidona, tocofersolana, dióxido de silício, croscarmelose sódica, estearilfumarato de sódio, monocaprilato de propilenoglicol, água purificada, hipromelose, lactose monoidratada, macrogol, dióxido de titânio e óxido de ferro vermelho.

## II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir) é destinado ao tratamento da infecção crônica pelo vírus da hepatite C (HCV) genótipos 1, 2, 3, 4, 5 e 6 em pacientes sem cirrose e com cirrose compensada (vide itens “2. RESULTADOS DE EFICÁCIA” e “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”).

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A tabela abaixo resume os estudos clínicos conduzidos com MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir) em indivíduos com infecção crônica pelo HCV genótipos 1, 2, 3, 4, 5 ou 6. Para a duração recomendada de tratamento, vide item “8. POSOLOGIA E MODO DE USAR”.

**Tabela 1. Estudos clínicos conduzidos com MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir) em indivíduos com infecção por HCV genótipos 1, 2, 3, 4, 5 ou 6.**

Genótipo (GT)	Estudo clínico	Resumo do desenho do estudo
<b>Indivíduos nunca tratados e previamente tratados*, sem cirrose</b>		
GT 1	ENDURANCE-1 <sup>a</sup>	MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir) por 8 (n=351) ou 12 semanas (n=352)
	SURVEYOR-1	MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir) por 8 semanas (n=34)
GT 2	ENDURANCE-2	MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir) (n=202) ou placebo (n=100) por 12 semanas
	SURVEYOR-2 <sup>b</sup>	MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir) por 8 (n=199) ou 12 semanas (n=25)

GT 3	ENDURANCE-3	MAVIRET <sup>®</sup> (glecaprevir/pibrentasvir) por 8 (n=157) ou 12 semanas (n=233) sofosbuvir + daclatasvir por 12 semanas (n=115)
	SURVEYOR-2 <sup>c</sup>	MAVIRET <sup>®</sup> (glecaprevir/pibrentasvir) por 8 (apenas pacientes nunca tratados) (n=29) ou 12 (n=76) ou 16 (apenas pacientes previamente tratados) semanas
GT 4, 5, 6	ENDURANCE-4	MAVIRET <sup>®</sup> (glecaprevir/pibrentasvir) por 12 semanas (n=121)
	SURVEYOR-1	MAVIRET <sup>®</sup> (glecaprevir/pibrentasvir) por 12 semanas (n=32)
	SURVEYOR-2	MAVIRET <sup>®</sup> (glecaprevir/pibrentasvir) por 8 semanas (n=58)
<b>Indivíduos nunca tratados e previamente tratados* com cirrose</b>		
GT 1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION-1	MAVIRET <sup>®</sup> (glecaprevir/pibrentasvir) por 12 semanas (n=146)
GT3	SURVEYOR-2 <sup>d</sup>	MAVIRET <sup>®</sup> (glecaprevir/pibrentasvir) por 12 (apenas pacientes nunca tratados) (n=64) ou 16 (apenas pacientes previamente tratados) semanas (n=51)
<b>Pacientes com doença renal crônica Estágios 4 e 5, com ou sem cirrose</b>		
GT 1-6	EXPEDITION-4	MAVIRET <sup>®</sup> (glecaprevir/pibrentasvir) por 12 semanas (n=104)
<b>Indivíduos previamente tratados com inibidor da NS5A e/ou inibidor de protease, com ou sem cirrose</b>		
GT 1	MAGELLAN-1 <sup>e</sup>	MAVIRET <sup>®</sup> (glecaprevir/pibrentasvir) por 12 (n=25) ou 16 semanas (n=17)
<b>Pacientes com coinfeção por HCV/HIV-1 com ou sem cirrose</b>		
GT 1-4	EXPEDITION-2	MAVIRET <sup>®</sup> (glecaprevir/pibrentasvir) por 8 (pacientes sem cirrose) (n=134) ou 12 semanas (pacientes com cirrose) (n=16)
<b>Pacientes que receberam transplante de fígado ou rim</b>		
GT 1-6	MAGELLAN-2	MAVIRET (glecaprevir/pibrentasvir) por 12 semanas (n=100)

\*Indivíduos previamente tratados incluem tratamento prévio com (peg)IFN, e/ou RBV e/ou sofosbuvir.

a. O estudo incluiu 33 indivíduos coinfectados HCV/HIV-1.

b. GT2 no SURVEYOR-2: partes 1 e 2 - MAVIRET<sup>®</sup> (glecaprevir/pibrentasvir) por 8 semanas (n = 54) ou 12 semanas (n = 25); GT2 no SURVEYOR-2 parte 4 - MAVIRET<sup>®</sup> (glecaprevir/pibrentasvir) por 8 semanas (n = 145).

c. GT3 sem cirrose no SURVEYOR-2 partes 1 e 2 - MAVIRET<sup>®</sup> (glecaprevir/pibrentasvir) por 8 (n = 29) ou 12 semanas (n = 54); GT3 sem cirrose no SURVEYOR-2 parte 3 - MAVIRET<sup>®</sup> (glecaprevir/pibrentasvir) por 12 semanas (n = 22) ou 16 semanas (n = 22).

d. GT3 com cirrose no SURVEYOR-2 parte 2 - MAVIRET<sup>®</sup> (glecaprevir/pibrentasvir) por 12 semanas (n = 24) ou 16 semanas (n = 4); GT3 com cirrose no SURVEYOR-2 parte 3 - MAVIRET<sup>®</sup> (glecaprevir/pibrentasvir) por 12 semanas (n = 40) ou 16 semanas (n = 47).

e. GT 1 pacientes tratados com inibidor de protease e nunca tratados com NS5A - MAVIRET<sup>®</sup> (glecaprevir/ pibrentasvir) por 12 semanas, no MAGELLAN-1 parte 1 (n=11) e MAGELLAN-1 parte 2 (n=14); GT 1 pacientes tratados com NS5A e nunca tratados com inibidor de protease - MAVIRET<sup>®</sup> (glecaprevir/ pibrentasvir) por 16 semanas no MAGELLAN-1 parte 2 (n=17).

Valores séricos do RNA do HCV foram mensurados durante os estudos clínicos utilizando o teste de HCV, Roche COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman (versão 2.0), com um limite inferior de quantificação (LIQ) de 15 UI/mL (com exceção dos estudos SURVEYOR-1 e SURVEYOR-2 que utilizaram o teste Rocha COBAS TaqMan com PCR-transcriptase reversa de tempo real (RT-PCR) versão 2.0 com LIQ de 25 UI/mL). A resposta virológica sustentada (RVS12), definida como RNA e HCV menor do que LIQ 12 semanas após o término do tratamento, foi o desfecho primário em todos os estudos para determinar a faixa de cura do HCV.

#### **Estudos clínicos em indivíduos nunca tratados ou previamente tratados com ou sem cirrose**

Dos 2409 indivíduos com doença hepática compensada (com ou sem cirrose) nunca antes tratados ou previamente tratados com combinação de (peg)interferon, ribavirina e/ou sofosbuvir, a idade média foi

de 53 anos (variação: 19 a 88); 73,3% nunca haviam sido tratados, 26,7% já haviam sido tratados com alguma combinação contendo sofosbuvir, ribavirina e/ou (peg)interferon; 40,3% apresentavam HCV genótipo 1; 19,8% apresentavam HCV genótipo 2; 27,8% apresentavam HCV genótipo 3; 8,1% apresentavam HCV genótipo 4; 3,4% apresentavam HCV genótipo 5-6; 13,1% apresentavam idade  $\geq$  65 anos; 56,6% eram homens; 6,2% eram negros; 12,3% apresentavam cirrose; 4,3% apresentavam insuficiência renal severa ou doença renal em estágio terminal; 20,0% apresentavam índice de massa corporal de ao menos 30 kg por m<sup>2</sup>; 7,7% apresentavam coinfeção por HIV-1 e os níveis basais medianos de RNA do HCV eram de 6,2 log<sub>10</sub> UI/mL.

#### - Indivíduos com infecção pelo genótipo 1, 2, 4, 5 ou 6

A eficácia de MAVIRET<sup>®</sup> (glecaprevir/pibrentasvir) em indivíduos nunca tratados ou que haviam sido previamente tratados com combinações de (peg)interferon, ribavirina e/ou sofosbuvir com infecção crônica por HCV genótipos 1, 2, 4, 5 ou 6 foi demonstrada em oito estudos utilizando durações de 8 ou 12 semanas: ENDURANCE-1, ENDURANCE-2, ENDURANCE-4, SURVEYOR-1 (Parte 2), SURVEYOR (Parte 1, Parte 2, Parte 4), EXPEDITION-1, EXPEDITION-2 e EXPEDITION-4.

ENDURANCE-1 foi um estudo randomizado (1:1) e aberto comparando a eficácia de 8 semanas de tratamento com MAVIRET<sup>®</sup> (glecaprevir/pibrentasvir) *versus* 12 semanas de tratamento em indivíduos não cirróticos com infecção pelo genótipo 1 com monoinfecção com HCV ou coinfectados com HCV/HIV-1 (n=33 pacientes). ENDURANCE-2 foi um estudo randomizado (2:1) e controlado por placebo comparando a segurança de MAVIRET<sup>®</sup> (glecaprevir/pibrentasvir) por 12 semanas *versus* placebo equivalente por 12 semanas em indivíduos não cirróticos com infecção pelo genótipo 2. ENDURANCE-4 foi um estudo de braço único, aberto, em indivíduos não cirróticos com infecção pelos genótipos 4, 5 ou 6. SURVEYOR-2 (Parte 4) incluiu um braço único aberto em pacientes infectados pelos genótipos 2, 4, 5 ou 6 tratados por 8 semanas. EXPEDITION-1 foi um estudo de braço único aberto com indivíduos com cirrose compensada e infecção pelos genótipos 1, 2, 4, 5 ou 6. EXPEDITION-2 foi um estudo aberto, em indivíduos coinfectados com HCV genótipos 1 a 6 com HIV-1, em que indivíduos sem cirrose receberam MAVIRET<sup>®</sup> (glecaprevir/pibrentasvir) por 8 semanas e indivíduos com cirrose receberam MAVIRET<sup>®</sup> (glecaprevir/pibrentasvir) por 12 semanas. EXPEDITION-4 foi um estudo de braço único aberto em indivíduos infectados com genótipo 1-6 e com doença renal crônica estágios 4 e 5. Além disso, os braços de tratamento de estudos de Fase 2 que investigaram MAVIRET<sup>®</sup> (glecaprevir/pibrentasvir) utilizando glecaprevir 300 mg e pibrentasvir 120 mg uma vez ao dia foram incluídos (SURVEYOR-1 Parte 2 e SURVEYOR-2 Partes 1-2).

**Tabela 2. ENDURANCE-1, -2, -4, SURVEYOR-1, -2 e EXPEDITION-1 e -4: RVS12 em indivíduos nunca tratados e indivíduos previamente tratados com (peg)interferon, ribavirina e/ou sofosbuvir com infecção pelo genótipo 1, 2, 4, 5 ou 6 que receberam a duração recomendada.**

	Genótipo 1 <sup>^</sup>	Genótipo 2	Genótipo 4	Genótipo 5	Genótipo 6
<b>RVS12 em indivíduos sem cirrose</b>					
8 semanas	99.0% (383/387)	98.0% (193/197)	93.5% (43/46)	100% (2/2)	90.0% (9/10)
<b>Resultados para indivíduos sem RVS12</b>					
Falha virológica durante o tratamento	0.3% (1/387)	0% (0/197)	0% (0/46)	0% (0/2)	0% (0/10)
Recidiva*	0% (0/384)	1.0% (2/195)	0% (0/45)	0% (0/2)	0% (0/10)
Outro**	0.8% (3/387)	1.0% (2/197)	6.5% (3/46)	0% (0/2)	10% (1/10)
<b>RVS12 em indivíduos com cirrose</b>					
12 semanas	97.0% (98/101)	100% (35/35)	100% (20/20)	100% (2/2)	100% (7/7)
<b>Resultados para indivíduos sem RVS12</b>					
Falha virológica durante o	0%	0%	0%	0%	0%

tratamento	(0/101)	(0/35)	(0/20)	(0/2)	(0/7)
Recidiva*	1.0% (1/98)	0% (0/35)	0% (0/19)	0% (0/2)	0% (0/7)
Outro**	2.0% (2/101)	0% (0/35)	0% (0/20)	0% (0/2)	0% (0/7)

^ Inclui 33 indivíduos coinfectados com HIV-1.

\* Recidiva é definida como RNA de HCV  $\geq$  LIQ após resposta ao final do tratamento entre indivíduos que completaram o tratamento.

\*\* Inclui indivíduos que descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos, não acompanhados, ou retirada do indivíduo.

Dos indivíduos infectados pelos genótipos 1, 2, 4, 5 ou 6 com doença renal terminal recrutados no estudo EXPEDITION-4, 97,8% (91/93) atingiram RVS12 sem falha virológica.

### - Indivíduos com infecção pelo genótipo 3

A eficácia de MAVIRET<sup>®</sup> (glecaprevir/pibrentasvir) em indivíduos nunca tratados ou já tratados previamente com combinações de (peg)interferon, ribavirina e/ou sofosbuvir com infecção pelo HCV genótipo 3 foi demonstrada nos estudos clínicos ENDURANCE-3 (indivíduos nunca tratados sem cirrose) e SURVEYOR-2 Parte 3 (indivíduos sem e com cirrose e/ou previamente tratados).

ENDURANCE-3 foi um estudo parcialmente randomizado, aberto, ativamente controlado para o tratamento de pacientes nunca antes tratados. Os indivíduos foram randomizados (2:1) para MAVIRET<sup>®</sup> (glecaprevir/pibrentasvir) por 12 semanas ou a combinação de sofosbuvir e daclatasvir por 12 semanas; subsequentemente, o estudo incluiu um terceiro braço (não randomizado) com MAVIRET<sup>®</sup> (glecaprevir/pibrentasvir) por 8 semanas. SURVEYOR-2 Parte 3 foi um estudo aberto, randômico para indivíduos não cirróticos previamente tratados para 12 ou 16 semanas de tratamento; além disso, o estudo avaliou a eficácia de MAVIRET<sup>®</sup> (glecaprevir/pibrentasvir) em pacientes com cirrose compensada e infecção pelo genótipo 3 em dois braços dedicados de tratamento utilizando duração de 12 semanas (apenas indivíduos nunca tratados) e 16 semanas (apenas previamente tratados). Entre os indivíduos previamente tratados, 46% (42/91) falharam no tratamento prévio com sofosbuvir.

**Tabela 3. ENDURANCE-3: RVS12 em indivíduos nunca tratados, com infecção pelo genótipo 3, sem cirrose.**

	MAVIRET <sup>®</sup> (glecaprevir/pibrentasvir) 8 semanas (N=157)	MAVIRET <sup>®</sup> (glecaprevir/pibrentasvir) 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%)		
<b>Resultado para indivíduos sem RVS12</b>			
Falha virológica durante o tratamento	0.6% (1/157)	0.4% (1/233)	0% (0/115)
Recidiva <sup>a</sup>	3.3% (5/150)	1.4% (3/222)	0.9% (1/114)
Outro <sup>b</sup>	1.3% (2/157)	3.0% (7/233)	2.6% (3/115)
<p>a Recidiva é definida como RNA de HCV <math>\geq</math> LIQ após resposta ao final do tratamento entre indivíduos que completaram o tratamento.</p> <p>b Inclui indivíduos que descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos, não acompanhados, ou retirada do indivíduo.</p>			

**Tabela 4. SURVEYOR-2 Parte 3: RVS12 em indivíduos com infecção pelo genótipo 3, com ou sem cirrose, que receberam a duração recomendada de tratamento.**

	<b>Nunca antes tratados com cirrose</b>	<b>Previamente tratados com ou sem cirrose</b>
	<b>MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir) 12 semanas (N=40)</b>	<b>MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir) 16 semanas (N=69)</b>
<b>RVS</b>	97.5% (39/40)	95.7% (66/69)
<b>Resultado para indivíduos sem RVS12</b>		
Falha virológica durante o tratamento	0% (0/40)	1.4% (1/69)
Recidiva <sup>a</sup>	0% (0/39)	2.9% (2/68)
Outro <sup>b</sup>	2.5% (1/40)	0% (0/69)
<b>RVS por condição de cirrose</b>		
Sem cirrose	NA	95.5% (21/22)
Com cirrose	97.5% (39/40)	95.7% (45/47)
a Recidiva é definida como RNA de HCV $\geq$ LIQ após resposta ao final do tratamento entre indivíduos que completaram o tratamento.		
b Inclui indivíduos que descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos, não acompanhados, ou retirada do indivíduo.		

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

**- Taxa de RVS12 geral dos estudos clínicos em indivíduos nunca tratados ou que receberam tratamento, com ou sem cirrose**

Dentre todos os pacientes, com relação a função renal, estadiamento da cirrose ou coinfeção por HIV-1, que nunca foram tratados ou previamente tratados com combinações de (peg)interferon, ribavirina e/ou sofosbuvir (PRS-TE) que receberam a duração recomendada do tratamento, 97,5% (1252/1284) atingiram RVS12 geral, enquanto que 0,3% (4/1284) apresentaram falha virológica durante o tratamento e 0,9% (11/1262) apresentaram recidiva após o tratamento.

Em indivíduos nunca tratados (NT), sem cirrose, que receberam a duração de tratamento recomendada de 8 semanas, 97,5% (749/768) alcançaram RVS12, enquanto que 0,1% (1/768) tiveram falha virológica durante o tratamento e 0,7% (5/755) tiveram recidiva pós-tratamento.

Em indivíduos que receberam tratamento com combinações de (peg)interferon, ribavirina e/ou sofosbuvir (PRS-TE), sem cirrose, que receberam a duração de tratamento recomendada, 98,2% (215/219) alcançaram RVS12, enquanto 0,5% (1/219) tiveram falha virológica em tratamento e 1,4% (3/218) apresentaram recidiva pós-tratamento.

Nos indivíduos que nunca foram tratados ou previamente tratados com combinações de (peg)interferon, ribavirina e/ou sofosbuvir (PRS-TE) com cirrose compensada que receberam a duração de tratamento recomendada, 97,0% (288/297) alcançaram RVS12 (dentre os quais 98,0% [192/196] de indivíduos nunca tratados atingiram RVS12), enquanto que 0,7% (2/297) apresentou falha virológica em tratamento e 1,0% (3/289) apresentou recidiva pós-tratamento.

**Estudos clínicos em indivíduos previamente tratados com inibidores de NS5A e/ou de protease com ou sem cirrose**

MAGELLAN-1 foi um estudo randomizado, de múltiplas partes, aberto em 141 indivíduos com infecção pelos genótipos 1 ou 4 que apresentaram falha para regime anteriores contendo inibidores de NS5A e/ou de NS3/4A. A Parte 1 (n=50) foi um estudo randomizado que explorou 12 semanas de 300 ou 200 mg de glecaprevir e 120 ou 80 mg de pibrentasvir, com e sem ribavirina (apenas dados de 300

mg de glecaprevir mais 120 mg de pibrentasvir sem ribavirina foram incluídos na análise). A Parte 2 (n=91) randomizou indivíduos com infecção pelos genótipos 1 ou 4, com ou sem cirrose, para 12 ou 16 semanas de tratamento com MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir).

Dos 42 indivíduos infectados pelo genótipo 1, tratados nas Partes 1 e 2 do estudo, que haviam sido previamente tratados apenas com inibidores de NS5A (tratados por 16 semanas) ou com inibidores de protease NS3/4A (tratados por 12 semanas), a idade média foi de 58 anos (variação: 34 a 70 anos); 40% haviam sido tratados com inibidores de NS5A, 60% haviam sido previamente tratados apenas com inibidores de protease; 24% apresentavam cirrose; 19% apresentavam idade  $\geq 65$  anos, 69% eram do sexo masculino; 26% eram negros; 43% apresentavam índice de massa corporal  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; 67% apresentavam níveis basais de RNA de HCV de pelo menos 1.000.000 UI por mL; 79% apresentavam infecção pelo genótipo do subtipo 1a, 17% apresentavam infecção pelo genótipo do subtipo 1b e 5% apresentavam infecção por genótipos não 1a/1b.

Devido às elevadas taxas de falha virológica e resistência aos tratamentos emergentes, os dados gerados não suportam o tratamento de pacientes infectados pelo genótipo 1 do HCV, que tenham sido previamente tratados pelas duas classes de medicamentos, inibidores de protease NS3/4A e inibidores NS5A.

**Tabela 5. MAGELLAN-1: RVS12 em indivíduos previamente tratados com inibidor de NS5A ou inibidores de protease NS3/4A com ou sem cirrose compensada que receberam a duração recomendada do tratamento.**

	<b>RVS de indivíduos tratados apenas com inibidores de protease<sup>1</sup> (virgens de tratamento para inibidor de NS5A)</b>	<b>RVS de indivíduos tratados apenas com inibidor de NS5A<sup>2</sup> (virgens de tratamento para inibidor de protease)</b>
	<b>MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir) 12 semanas (n=25)</b>	<b>MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir) 16 semanas (n=17)</b>
<b>RVS12</b>	92% (23/25)	94% (16/17)
<b>Resultados para pacientes que não apresentaram RVS12</b>		
Falha virológica durante o tratamento	0/25	6% (1/17)
Recidiva	0/25	0/16
Outros <sup>3</sup>	8% (2/25)	0/17
<p>1 Incluem pacientes que foram tratados com um regime contendo um inibidor de protease NS3/4A (simeprevir com sofosbuvir, ou simeprevir, boceprevir, ou telaprevir com interferon peguilado e ribavirina) e sem tratamento prévio com um inibidor NS5A.</p> <p>2 Incluem pacientes que foram tratados previamente com um regime contendo um inibidor NS5A (ledipasvir com sofosbuvir ou daclatasvir com interferon peguilado e ribavirina) e que nunca haviam sido tratados com um inibidor de protease NS3/4A.</p> <p>3 Incluem pacientes que descontinuaram o tratamento devido a eventos adversos, perda de monitoramento ou desistência do paciente.</p>		

### Estudo clínico em receptores de transplante de fígado ou rim

MAGELLAN-2 foi um estudo aberto, de braço único, realizado em 100 pacientes que receberam transplante de fígado ou rim, infectados por HCV genótipos 1 a 6, sem cirrose, tratados com MAVIRET (glecaprevir/pibrentasvir) por 12 semanas. O estudo incluiu pacientes que nunca foram tratados ou que foram previamente tratados com combinações de (peg)interferon, ribavirina e/ou sofosbuvir, com exceção dos indivíduos infectados por genótipo 3, os quais nunca haviam recebido tratamento prévio.

Dos 100 indivíduos tratados, a idade mediana foi de 60 anos (intervalo: 39 a 78); 57% tinham o genótipo 1 do HCV, 13% tinham o genótipo 2 do HCV, 24% tinham o genótipo 3 do HCV, 4% tinham o genótipo 4 do HCV, 2% tinham o genótipo 6 do HCV; 75% eram do sexo masculino; 8% eram negros; 80% dos indivíduos eram pacientes transplantados de fígado e 20% eram pacientes transplantados de rim. Os imunossuppressores permitidos para coadministração foram ciclosporina  $\leq$  100 mg, tacrolimo, sirolimo, everolimo, azatioprina, ácido micofenólico, prednisona e prednisolona.

A taxa geral de RVS12 em indivíduos transplantados foi de 98,0% (98/100). Houve um caso de recidiva, e nenhuma falha virológica em tratamento.

#### - Pacientes coinfectados com HCV/HIV-1 com ou sem cirrose

EXPEDITION-2 foi um estudo aberto conduzido em 153 pacientes coinfectados com HCV/HIV-1. Pacientes não cirróticos receberam MAVIRET<sup>®</sup> (glecaprevir/pibrentasvir) por 8 semanas e indivíduos com cirrose foram tratados com MAVIRET<sup>®</sup> (glecaprevir/pibrentasvir) por 12 semanas. O estudo incluiu pacientes que nunca haviam recebido tratamento para HCV e pacientes que foram previamente tratados com (peg)IFN, (peg)IFN  $\pm$  ribavirina, ou sofosbuvir + ribavirina  $\pm$  (peg)IFN, com exceção de indivíduos infectados por HCV genótipo 3, os quais eram todos virgens de tratamento. Para pacientes virgens de tratamento para HIV, o critério de inclusão foi a contagem de CD4  $\geq$  350 células/mm<sup>3</sup>. Para pacientes em tratamento estável com antirretroviral, o critério de inclusão foi a carga viral indetectável.

Dos 153 pacientes tratados, a idade média era de 45 anos (intervalo: 23 a 74), 97 apresentavam infecção pelo genótipo 1, 10 pelo genótipo 2, 26 pelo genótipo 3, 17 pelo genótipo 4, 3 pelo genótipo 6, 10,5% apresentavam cirrose, 83,7% eram do sexo masculino e 16,3% eram negros. 94,1% receberam terapia antirretroviral para o tratamento de HIV, 5,9% nunca haviam recebido tratamento com antirretrovirais e 86,9% apresentavam contagem de células CD4  $\geq$  350 células/mm<sup>3</sup>. Os antirretrovirais para tratamento do HIV previstos nos protocolos de estudos foram TDF (tenofovir), TAF (tenofovir alafenamida), ABC (abacavir), 3TC (lamivudina), FTC (emtricitabina), RAL (raltegravir), DTG (dolutegravir), RPV (rilpivirina) e EVG (elvitegravir)/ COBI (colbicistate).

A presença de coinfeção pelo HIV-1 não afetou a eficácia. Em um estudo dedicado de coinfectados com HIV-1 (EXPEDITION-2), a taxa de RVS12 em indivíduos coinfectados com HCV/HIV-1 foi de 98% (150/153) com 1 (uma) falha virológica. Entre os indivíduos sem cirrose que receberam 8 semanas de MAVIRET<sup>®</sup> (glecaprevir/pibrentasvir), a taxa total de RVS12 foi de 99,3% (136/137), 99,1% (110/111) para indivíduos nunca tratados e 100% (26/26) para indivíduos previamente tratados com combinações de (peg)interferon, ribavirina e/ou sofosbuvir (PRS-TE). Um indivíduo apresentou falha virológica e nenhum apresentou recidiva.

A taxa de RVS12 entre os indivíduos coinfectados com HCV/HIV-1 dos estudos ENDURANCE-1 e EXPEDITION-2, que não haviam recebido tratamento prévio ou que haviam recebido tratamento com PRS, conforme duração de tratamento recomendada foi de 98,2% (165/168).

#### - Pacientes idosos

Os estudos clínicos de MAVIRET<sup>®</sup> (glecaprevir/pibrentasvir) incluíram 328 pacientes com idade igual ou maior que 65 anos (13,8% do número total de pacientes nos estudos clínicos de Fase 2 e 3). As taxas de respostas observadas nos pacientes com idade  $\geq$  65 anos (97,9%) foram similares àquelas dos pacientes com idade < 65 anos (97,3%) entre os grupos de tratamento.

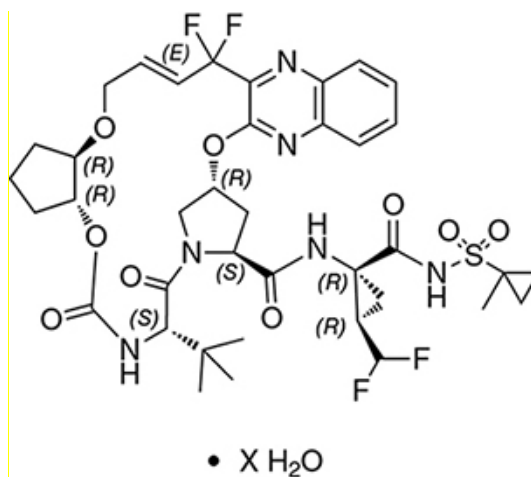
### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

MAVIRET<sup>®</sup> (glecaprevir/pibrentasvir) é um comprimido de combinação em dose fixa contendo os ativos glecaprevir e pibrentasvir, para administração via oral.

**glecaprevir:** o nome químico do glecaprevir é (3aR,7S,10S,12R,21E,24aR)-7-terc-butil-N-((1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropano-1-sulfonil)carbamoil]ciclopropil}-20,20-difluoro-5,8-dioxo-

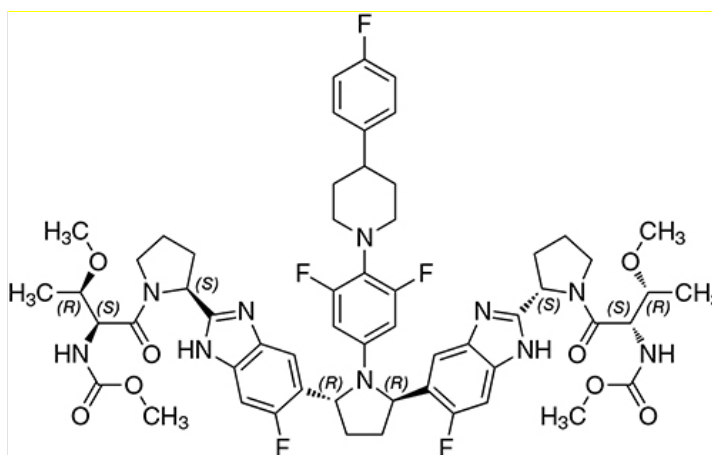
2,3,3a,5,6,7,8,11,12,20,23,24a-dodecahidro-1H,10H-9,12-metanociclopenta[18,19][1,10,17,3,6]trioxadiazaciclonoanadecino[11,12-b]quinoxalina-10-carboxamida hidratada.

Sua fórmula molecular é  $C_{38}H_{46}F_4N_6O_9S$  (anidra) e o peso molecular do ativo é de 838,87 g/mol (anidra). O glecaprevir é um pó cristalino branco a quase branco com solubilidade menor do que 0,1 a 0,3 mg/mL na variação de pH de 2 a 7 em 37°C e é praticamente insolúvel em água mas é moderadamente solúvel em etanol. Glecaprevir apresenta a seguinte estrutura molecular:



**pibrentasvir:** o nome químico do pibrentasvir é metil {(2S,3R)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-{3,5-difluoro-4-[4-(4-fluorofenil)piperidin-1-il]fenil}-5-(6-fluoro-2-{(2S)-1-[N-(metóxicarbonil)-O-metil-L-treonil]pirrolidin-2-il}-1H-benzimidazol-5-il)pirrolidin-2-il]-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il}pirrolidin-1-il]-3-metóxi-1-oxobutan-2-il} carbamato.

Sua fórmula molecular é  $C_{57}H_{65}F_5N_{10}O_8$  e o peso molecular do ativo é 1113,18 g/mol. O pibrentasvir é um pó cristalino branco a quase branco a amarelo claro com solubilidade menor do que 0,1 mg/mL na variação de pH de 1 a 7 a 27°C e é praticamente insolúvel em água mas livremente solúvel em etanol. O pibrentasvir apresenta a seguinte estrutura molecular:



### Propriedades farmacodinâmicas

**Mecanismo de ação:** MAVIRET<sup>®</sup> (glecaprevir/pibrentasvir) é uma combinação em dose fixa de dois agentes antivirais de ação direta pangenotípicos, glecaprevir (inibidor da protease NS3/4A) e



pibrentasvir (inibidor de NS5A), que atuam em múltiplas etapas do ciclo de vida viral do HCV (vide item “Microbiologia”).

**Efeitos no eletrocardiograma:** o efeito de glecaprevir (até 600 mg) com pibrentasvir (até 240 mg) no intervalo QTc foi avaliado durante um estudo de QT ativamente controlado (moxifloxacina, 400 mg). A 20 vezes de glecaprevir e 5 vezes de pibrentasvir acima das concentrações terapêuticas, a combinação de glecaprevir e pibrentasvir não prolongou o intervalo QTc.

#### Propriedades farmacocinéticas

As propriedades farmacocinéticas dos componentes de MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir) em indivíduos saudáveis são apresentadas na tabela abaixo (Tabela 6). Com base na análise da farmacocinética da população, o estado estacionário médio dos parâmetros farmacocinéticos de glecaprevir e pibrentasvir em pacientes infectados por HCV sem cirrose são fornecidos na Tabela 7.

**Tabela 6. Propriedades farmacocinéticas dos componentes de MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir) em indivíduos saudáveis.**

	glecaprevir	pibrentasvir
<b>Absorção</b>		
T <sub>max</sub> (h) <sup>a</sup>	5,0	5,0
Efeito da alimentação (em relação ao jejum) <sup>b</sup>	↑ 83-163%	↑ 40-53%
<b>Distribuição</b>		
% Ligação a proteínas plasmáticas humanas	97,5	>99,9
Proporção sangue:plasma	0,57	0,62
<b>Metabolismo</b>		
Metabolismo	secundário, CYP3A	Nenhum
<b>Eliminação</b>		
Principal via de eliminação	biliar-fecal	biliar-fecal
t <sub>1/2</sub> (h)	6	13
% da dose excretada na urina <sup>c</sup>	0,7	0
% da dose excretada nas fezes <sup>c</sup>	92,1	96,6
a. T <sub>max</sub> mediano seguido de doses únicas de glecaprevir e pibrentasvir em indivíduos saudáveis. b. Exposições sistêmicas médias com alimentação com moderado a alto teor de gordura. c. Administração de dose única de glecaprevir <sup>[14C]</sup> ou pibrentasvir <sup>[14C]</sup> em estudos de balanço de massa.		

**Tabela 7. Parâmetros farmacocinéticos de estado estacionário de glecaprevir e pibrentasvir seguido da administração de MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir) em indivíduos infectados pelo HCV sem cirrose.**

Parâmetros farmacocinéticos	glecaprevir	pibrentasvir
C <sub>max</sub> (ng/mL) <sup>a</sup>	597 (150)	110 (49)
AUC <sub>24,ss</sub> (ng h/mL) <sup>a</sup>	4800 (198)	1430 (63)
a. Média geométrica (%CV) de valores de C <sub>max</sub> and AUC <sub>24,ss</sub> individualmente estimados.		

Em relação aos indivíduos saudáveis (N=230), C<sub>max</sub> de glecaprevir foi 51% mais baixa e AUC<sub>24,ss</sub> foi similar (10% de diferença) em indivíduos infectados pelo HCV sem cirrose; C<sub>max</sub> e AUC<sub>24,ss</sub> de pibrentasvir foram 63% e 34% mais baixos, respectivamente.

#### - Populações específicas

**Raça/etnia:** nenhum ajuste de dose de MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir) é necessário com base na raça ou etnia.

**Gênero/peso:** nenhum ajuste de dose de MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir) é necessário com base no sexo ou peso corporal.

**Pacientes pediátricos:** a farmacocinética de MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir) em pacientes pediátricos não foi estabelecida.

**Pacientes idosos:** nenhum ajuste de dose de MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir) é necessário para pacientes idosos. A análise da farmacocinética populacional em pacientes infectados pelo HCV demonstrou que dentre a variação de idade avaliada (18 a 88 anos), a idade não apresentou efeito clinicamente relevante na exposição ao glecaprevir ou pibrentasvir.

**Insuficiência renal:** os valores de AUC de glecaprevir e pibrentasvir foram  $\leq 56\%$  maiores em indivíduos não infectados com HCV com insuficiência renal leve, moderada, severa ou com doença renal em estágio terminal que não estavam sob diálise em comparação a indivíduos com a função renal normal. AUC de glecaprevir e pibrentasvir foram similares com ou sem diálise ( $\leq 18\%$  de diferença) em pacientes dependentes de diálise não infectados pelo HCV. Na análise farmacocinética populacional de indivíduos infectados pelo HCV, valores de AUC 86% e 54% maiores de glecaprevir e pibrentasvir foram observados em pacientes com doença renal terminal, com ou sem diálise, em comparação a indivíduos com função renal normal.

De forma geral, as alterações nas exposições de MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir) em indivíduos infectados pelo HCV com insuficiência renal com ou sem diálise não foram clinicamente relevantes.

**Insuficiência hepática:** na dose clínica, em comparação a indivíduos não infectados por HCV com função hepática normal, a AUC de glecaprevir foi 33% maior em indivíduos com Child-Pugh A, 100% em indivíduos com Child-Pugh B, e aumentou para 11 vezes em indivíduos com Child-Pugh C. A AUC do pibrentasvir foi similar em indivíduos com Child-Pugh A, 26% maior em indivíduos com Child-Pugh B, e 114% maior em indivíduos com Child-Pugh C.

A análise farmacocinética da população demonstrou que após a administração de MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir) em indivíduos infectados por HCV com cirrose compensada, a exposição do glecaprevir foi de aproximadamente 2 vezes e a exposição do pibrentasvir foi similar aos indivíduos infectados pelo HCV não cirróticos.

**Interações medicamentosas:**

Os estudos de interação medicamentosa foram realizados com glecaprevir/pibrentasvir e outros medicamentos que provavelmente serão coadministrados com glecaprevir/pibrentasvir e com drogas geralmente utilizadas como provas para interações farmacocinéticas. As **tabelas 8 e 9** resumem os efeitos farmacocinéticos quando glecaprevir/pibrentasvir foi administrado concomitantemente a outras drogas que apresentaram alterações clínicas potencialmente relevantes.

**Tabela 8. Interações medicamentosas: alterações nos parâmetros farmacocinéticos de glecaprevir ou pibrentasvir na presença de medicamentos coadministrados.**

Medicamento coadministrado	Posologia do medicamento coadministrado (mg)	Posologia de glecaprevir/pibrentasvir (mg)	N	DAA	Razão do Valor Central (IC 90%)		
					C <sub>max</sub>	AUC	C <sub>min</sub>
carbamazepina	200 duas vezes ao dia	300/120 dose única	10	glecaprevir	0,33 (0,27, 0,41)	0,34 (0,28, 0,40)	--
				pibrentasvir	0,50 (0,42, 0,59)	0,49 (0,43, 0,55)	--
rifampicina	600 (primeira dose)	300/120 dose única	12	glecaprevir	6,52 (5,06, 8,41)	8,55 (7,01, 10,4)	--
				pibrentasvir	↔	↔	--
	600 uma vez ao dia	300/120 dose única <sup>a</sup>	12	glecaprevir	0,14 (0,11,	0,12 (0,09,	--

					0.19)	0.15)		
					pibrentasvir	0.17 (0.14, 0.20)	0.13 (0.11, 0.15)	--
ciclosporina	100 dose única	300/120 dose única	12	glecaprevir <sup>b</sup>	1,30 (0,95, 1,78)	1,37 (1,13, 1,66)	1,34 (1,12, 1,60)	
				pibrentasvir	↔	↔	1,26 (1,15, 1,37)	
	400 dose única	300/120 dose única	11	glecaprevir	4,51 (3,63, 6,05)	5,08 (4,11, 6,29)	--	
				pibrentasvir	↔	1,93 (1,78, 2,09)	--	
atazanavir (ATZ) + ritonavir (RTV)	ATZ 300 + RTV 100 uma vez ao dia	300/120 uma vez ao dia <sup>c</sup>	12	glecaprevir	≥4,06 (3,15, 5,23)	≥6,53 (5,24, 8,14)	≥14,3 (9,85, 20,7)	
				pibrentasvir	≥1,29 (1,15, 1,45)	≥1,64 (1,48, 1,82)	≥2,29 (1,95, 2,68)	
darunavir (DRV) + RTV	DRV 800 + RTV 100 uma vez ao dia	300/120 uma vez ao dia	8	glecaprevir	3,09 (2,26, 4,20)	4,97 (3,62, 6,84)	8,24 (4,40, 15,4)	
				pibrentasvir	↔	↔	1,66 (1,25, 2,21)	
lopinavir/ ritonavir	400/100 duas vezes ao dia	300/120 uma vez ao dia	9	glecaprevir	2,55 (1,84, 3,52)	4,38 (3,02, 6,36)	18,6 (10,4, 33,5)	
				pibrentasvir	1,40 (1,17, 1,67)	2,46 (2,07, 2,92)	5,24 (4,18, 6,58)	
↔ = Sem alteração (razão do valor central 0.80 a 1.25)								
a. Efeito da rifampicina sobre glecaprevir e pibrentasvir 24 horas após dose final de rifampicina.								
b. Pacientes transplantados infectados com HCV que receberam doses de ciclosporina de 100 mg ou menos por dia apresentaram exposições a glecaprevir 2,4 vezes maiores que aqueles que não receberam ciclosporina.								
c. Efeito do atazanavir e ritonavir sobre a primeira dose de glecaprevir e pibrentasvir é reportado.								

**Tabela 9. Interações medicamentosas: parâmetros farmacocinéticos para medicamentos coadministrados na presença da combinação de glecaprevir/pibrentasvir.**

Medicamento coadministrado	Posologia do medicamento coadministrado (mg)	Posologia de glecaprevir/pibrentasvir (mg)	N	Razão do Valor Central (IC 90%)		
				C <sub>max</sub>	C <sub>max</sub>	C <sub>max</sub>
digoxina	0.5 dose única	400/120 uma vez ao dia	12	1,72 (1,45, 2,04)	1,48 (1,40, 1,57)	--
dabigatрана	etexilato de dabigatрана	300/120 uma vez ao dia	11	2,05 (1,72, 2,38)	2,38 (2,11, 2,65)	--

	150 dose única			2,44	2,70	
pravastatina	10 uma vez ao dia	400/120 uma vez ao dia	12	2,23 (1,87, 2,65)	2,30 (1,91, 2,76)	--
rosuvastatina	5 uma vez ao dia	400/120 uma vez ao dia	11	5,62 (4,80, 6,59)	2,15 (1,88, 2,46)	--
atorvastatina	10 uma vez ao dia	400/120 uma vez ao dia	11	22,0 (16,4, 29,6)	8,28 (6,06, 11,3)	--
lovastatina	lovastatina 10 uma vez ao dia	300/120 uma vez ao dia	12	↔	1,70 (1,40, 2,06)	--
Metabólito da lovastatina lovastatina ácida				5,73 (4,65, 7,07)	4,10 (3,45, 4,87)	--
sinvastatina	sinvastatina 5 uma vez ao dia	300/120 uma vez ao dia	12	1,99 (1,60, 2,48)	2,32 (1,93, 2,79)	--
Metabólito da sinvastatina sinvastatina ácida				10,7 (7,88, 14,6)	4,48 (3,11, 6,46)	--
etinilestradiol (EE)	EE/ norgestimato 35 µg/250 µg uma vez ao dia	300/120 uma vez ao dia	11	1,31 (1,24, 1,38)	1,28 (1,23, 1,32)	1,38 (1,25, 1,52)
norgestrel				1,54 (1,34, 1,76)	1,63 (1,50, 1,76)	1,75 (1,62, 1,89)
norgestromina				↔	1,44 (1,34, 1,54)	1,45 (1,33, 1,58)
etinilestradiol	EE/ levonorgestrel 20 µg/100 µg uma vez ao dia	300/120 uma vez ao dia	12	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)

↔ = Sem alteração (Razão do valor central 0.80 a 1.25)

## Microbiologia

### Mecanismo de ação:

- **glecaprevir:** o glecaprevir é um inibidor pangênótico da protease NS3/4A de HCV, a qual é necessária para clivagem proteolítica da poliproteína codificada do HCV (em formas maduras das proteínas NS3, NS4A, NS4B, NS5A e NS5B) e essencial para replicação viral. Em um ensaio bioquímico, glecaprevir inibiu a atividade proteolítica de enzimas NS3/4A recombinantes de isolados clínicos de HCV genótipos 1a, 1b, 2a, 3b, 3a, 4a, 5aq e 6a, com valores de IC<sub>50</sub> de 3,5 a 11,3 nM.

- **pibrentasvir:** pibrentasvir é um inibidor pangênótico da NS5A de HCV, a qual é essencial para replicação viral e montagem do vírion. O mecanismo de ação do pibrentasvir foi caracterizado com base na atividade antiviral em culturas celulares e estudos de mapeamento de resistência à droga.

**Atividade antiviral:** os valores de EC50 de glecaprevir e pibrentasvir contra replicons de longa extensão ou quiméricos que codificam NS3 ou NS5 de cepas de laboratórios são apresentadas na tabela a seguir:

**Tabela 10. Atividade de glecaprevir e pibrentasvir contra replicons de linhas celulares de HCV genótipos 1-6.**

Subtipo de HCV	EC <sub>50</sub> glecaprevir, nM	EC <sub>50</sub> 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

Os valores de EC50 de glecaprevir e pibrentasvir contra replicons quiméricos que codificam NS3 ou NS5A de isolados clínicos são apresentados a seguir:

**Tabela 11. Atividade de glecaprevir e pibrentasvir contra replicons transientes contendo NS3 ou NS5A de isolados clínicos de HCV genótipos 1-6.**

Subtipo de HCV	glecaprevir		pibrentasvir	
	Número de isolados clínicos	EC <sub>50</sub> mediana, nM (variação)	Número de isolados clínicos	EC <sub>50</sub> mediana, nM (variação)
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

**Atividade *in vitro* combinada:** a avaliação da combinação de glecaprevir e pibrentasvir demonstrou não haver antagonismo na atividade antiviral nos ensaios de replicons do HCV genótipo 1 em cultura celular.

### **Resistência:**

- **Em cultura celular:** substituições de aminoácidos em NS3 ou NS5A selecionadas em culturas celulares ou importantes para a classe de inibidores foram fenotipicamente caracterizadas em replicons.

Substituições importantes para a classe de inibidores de protease de HCV nas posições 36, 43, 54, 55, 56, 155, 166 ou 170 em NS3 não impactaram a atividades de glecaprevir. Substituições de aminoácidos na posição 168 em NS3 não apresentou impacto no genótipo 2, enquanto algumas substituições na posição 168 reduziram a suscetibilidade ao 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 ao glecaprevir (genótipos 1 a 4) em > vezes. Substituições na posição de aminoácido 80 não reduziram a suscetibilidade ao glecaprevir com exceção para Q80R no genótipo 3a, a qual reduziu a suscetibilidade ao glecaprevir em 21 vezes.

Substituições isoladas importantes para a classe de inibidores de NS5A nas posições 24, 28, 30, 31, 58, 92 ou 93 em NS5A em genótipos 1 a 6 não impactaram a atividade de pibrentasvir. Especificamente no genótipo 3a, A30K ou Y93H não impactou a atividade de pibrentasvir. Algumas combinações de substituições nos genótipos 1a e 3a (incluindo A30K + Y93H no genótipo 3a) demonstraram reduções na suscetibilidade ao pibrentasvir.

- **Em estudos clínicos:**

**Estudos em indivíduos que nunca foram tratados e indivíduos previamente tratados com (peg)interferon, ribavirina e/ou sofosbuvir, com ou sem cirrose:**

Vinte e dois dos aproximadamente 2300 indivíduos tratados com MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir) por 8, 12 ou 16 semanas nos estudos de Fase 2 e 3 apresentaram falha virológica (2 com infecção pelo genótipo 1, 2 pelo genótipo 2, 18 infectados pelo genótipo 3).

Dentre os 2 indivíduos infectados pelo genótipo 1 que apresentaram falha virológica, um apresentou substituições emergentes do tratamento A156V em BS3 e Q30R/L31M/H85D em NS5A e um apresentou Q30R/H85D (enquanto Y93N estava presente no momento basal e após tratamento) em NS5A.

Dos 2 indivíduos com infecção pelo genótipo 2, nenhuma substituição emergente do tratamento foi observada em NS3 ou NS5A (o polimorfismo M31 em NS5A estava presente no momento basal e após tratamento nos dois indivíduos).

Entre os 18 indivíduos com infecção pelo genótipo 3, tratados com MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir) por 8, 12 ou 16 semanas que apresentaram falha virológica, substituições emergentes do tratamento em NS3 Y56H/N, Q80K/R A156G ou Q168L/R foram observadas em 11 indivíduos. A166S ou Q168R estavam presentes no momento basal e após tratamento em 5 indivíduos. Substituições em NS5A emergentes do tratamento M28G, A30G/K, L31F, P58T ou Y93H foram observadas em 16 indivíduos, e 13 indivíduos apresentaram A30K (n=9) ou Y93H (n=5) no momento basal e após o tratamento.

**Estudos em indivíduos com ou sem cirrose que foram previamente tratados com inibidores de protease NS3/4A e/ou NS5A:**

Dez dos 113 indivíduos tratados com MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir) no estudo MAGELLAN 1 por 12 ou 16 semanas apresentaram falha virológica.

Dos 10 indivíduos infectados pelo HCV genótipo 1 com falha virológica, substituições em NS3 emergentes do tratamento V36A/M, R155K/T, A156G/T/V ou D168A/T foram observadas em 7 indivíduos. Cinco dos 10 indivíduos apresentaram combinações de V36M, Y56H, R155K/T ou D268A/E em NS3 no momento basal e após o tratamento. Todos os indivíduos infectados pelo genótipo 1 com falha virológica apresentaram uma ou mais substituições basais em NS5A L/M28M/T/V, Q30E/G/H/K/L/R, L31M, deleção de P32, H58C/D ou Y93H com substituições adicionais emergentes do tratamento em NS5A M28A/G, P29Q/R, Q30K, H58D ou Y93H observadas em 7 dos indivíduos no momento da falha.

**Efeitos dos polimorfismos de aminoácidos de HCV na resposta ao tratamento:** uma análise agrupada de indivíduos que nunca foram tratados e que foram previamente tratados com (peg)interferon, ribavirina e/ou sofosbuvir que receberam MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir) nos estudos clínicos de Fase 2 e 3 foi realizada para avaliar a associação entre polimorfismos basais e resultados do tratamento e para descrever as substituições observadas na falha virológica. Polimorfismos basais referentes a uma sequência de referência de subtipo específico nas posições de aminoácidos 155, 156 e 168 em NS3, e 24, 28, 30, 31, 58, 92 e 92 em NS5A foram avaliados e a um limite de detecção de 15% por sequenciamento de próxima geração. Polimorfismos basais em NS3 foram detectados 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 HCV genótipos 1, 2, 3, 4, 5 e 6, respectivamente. Polimorfismos basais em NS5A foram detectados 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 pelos genótipos 1, 2, 3, 4, 5 e 6, respectivamente.

- Genótipos 1, 2, 4, 5 e 6: polimorfismos basais nos genótipos 1, 2, 4, 5 e 6 não impactaram o resultado do tratamento.

- Genótipo 3: dos 309 indivíduos com infecção pelo genótipo 3 que receberam o tratamento recomendado, polimorfismos basais em NS3 não impactaram o resultado do tratamento. Todos os indivíduos [100% (15/15)] com Y93H em NS5A no momento basal atingiram RVS12. Entre os indivíduos que receberam o tratamento recomendado, 75% (15/20) com A30K em NS5A basal atingiram RVS12. Dentre os indivíduos infectados pelo genótipo 3 com cirrose compensada que receberam o tratamento recomendado, 100% (18/18) que apresentaram polimorfismo basal em NS5A atingiram RVS12.

**Resistência cruzada:** dados *in vitro* indicam que a maioria das substituições associadas à resistência em NS5A nas posições de aminoácidos 24, 28, 30, 31, 58, 92 ou 93 que conferem resistência ao ombitasvir, daclatasvir, ledipasvir, elbasvir ou velpatasvir permaneceram suscetíveis ao pibrentasvir. Glecaprevir foi totalmente ativo contra substituições associadas à resistência em NS5A, enquanto pibrentasvir foi totalmente ativo contra substituições associadas à resistência em NS3. Os dois ativos, glecaprevir e pibrentasvir, foram totalmente ativos contra substituições associadas à resistência aos inibidores nucleotídeos e não nucleotídeos de NS5B.

No estudo MAGELLAN-1, indivíduos que falharam à terapia anterior com inibidores de protease NS3/4A e NS5A foram tratados com MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir) por 12 ou 16 semanas. As sequências basais foram analisadas por sequenciamento de próxima geração com limite de detecção de 15%. Uma ou mais das substituições a seguir em NS5A foram detectadas em 60% (63/105) dos indivíduos com infecção pelo genótipo 1: K24Q/R (n=4), L/M228A/M/T/V (n=11), Q/R30E/G/H/K/L/Q/R (n=9), L31I/M/V (n=14), H/P/58C/D/P/Q/S/T/Y (n=17), A92E/T (n=2) ou Y93H/N/S (n=23).

Dos 23 indivíduos previamente tratados com (peg)interferon que nunca foram tratados com inibidores de NS5A e que receberam 12 semanas do tratamento, 2 indivíduos apresentaram polimorfismos em NS3 somente, NS5A somente ou NS3+NS5A; todos os 23 indivíduos atingiram RVS12. Dentre os 32 indivíduos previamente tratados com inibidores de NS5A (com ou sem experiência prévia com (peg)interferon) que receberam 16 semanas de tratamento, as taxas de RVS12 foram 100% (1/1), 95,0% (19/20), 25,0% (1/4) e 100% (7/7) dos indivíduos com polimorfismos basais apenas em NS3, apenas em NS5A, NS3+NS5A, ou sem polimorfismos basais em NS3 ou NS5A, respectivamente.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir) é contraindicado em pacientes com insuficiência hepática grave (Child-Pugh C) (vide item “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS”) e com atazanavir e rifampicina (vide item “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS”).

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

**Risco de reativação do vírus da hepatite B (HBV):** casos de reativação do vírus da hepatite B (HBV), incluindo alguns casos que resultaram em falência hepática ou morte, têm sido reportados durante o tratamento com agentes antivirais de ação direta contra o vírus da hepatite C (HCV) em pacientes coinfectados com HBV e HCV. A reativação do HBV é caracterizada por um aumento abrupto na replicação deste vírus, que é manifestado como um aumento nos níveis séricos de DNA do HBV. Em pacientes com infecção por HBV resolvida (HBsAg negativo e anti-HBc positivo), o reaparecimento de HBsAg pode ocorrer. A reativação de HBV é frequentemente seguida por níveis anormais dos testes de lesão hepática, ou seja, aumento dos níveis de aminotransferase e/ou bilirrubina.

Uma triagem de HBV deve ser realizada em todos os pacientes antes do início do tratamento. Pacientes coinfectados com HBV e HCV, incluindo aqueles com infecção passada por HBV, estão sob risco de reativação de HBV e devem ser monitorados e gerenciados de acordo com as práticas clínicas atuais.

**- Cuidados e advertências para populações especiais:**

**Pacientes com insuficiência hepática:** MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir) não é recomendado para pacientes com insuficiência hepática (Child-Pugh B).

**Uso por idosos:** nenhum ajuste de dose de MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir) é necessário para pacientes idosos. Em estudos clínicos de MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir), 328 indivíduos apresentavam idade igual ou superior a 65 anos e 47 indivíduos apresentavam idade igual ou superior a 75 anos. Nenhuma diferença na segurança ou eficácia foi observada entre os pacientes idosos e indivíduos mais jovens, e outras experiências clínicas reportadas não identificaram diferenças nas respostas entre pacientes idosos e mais jovens.

**População pediátrica:** a segurança e eficácia de MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir) em pacientes com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas.

**Gravidez:** os dados sobre o uso de glecaprevir e pibrentasvir por mulheres grávidas são limitados ou não existem.

Em estudos de reprodução animal, não foram observados efeitos adversos no desenvolvimento quando componentes de MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir) foram administrados separadamente durante a organogênese em exposições até 53 e 0,07 vezes (ratos e coelhos, respectivamente; glecaprevir) ou 51 e 1,5 vezes (camundongos e coelhos, respectivamente; pibrentasvir) maiores que as exposições em humanos na dose recomendada. Não houve efeito com nenhum dos componentes em estudos de desenvolvimento peri/pós-natal de roedores nos quais as exposições sistêmicas (AUC) maternas ao glecaprevir e pibrentasvir foram de aproximadamente 47 e 74 vezes maiores, respectivamente, às exposições humanas na dose recomendada.

A toxicidade materna em coelhos não permitiu a avaliação de glecaprevir em exposições clínicas. Como medida de precaução, não se recomenda o uso de MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir) durante a gravidez.

De acordo com a categoria de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, este medicamento apresenta **categoria de risco B**: os estudos em animais não demonstraram risco fetal, mas também não há estudos controlados em mulheres grávidas.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

**Lactação:** não se sabe se glecaprevir ou pibrentasvir são excretados no leite humano. Dados farmacocinéticos disponíveis em animais demonstraram haver excreção de glecaprevir e pibrentasvir no leite. Um risco para recém-nascidos não pode ser excluído. Deve ser decidido descontinuar o aleitamento ou descontinuar/restringir MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir) levando em consideração o benefício do aleitamento materno à criança e o benefício da terapia para a mãe.

**- Fertilidade:** não estão disponíveis dados sobre o efeito de glecaprevir e/ou pibrentasvir sobre a fertilidade.

Não foram observados efeitos na ninhada, fertilidade da fêmea ou macho, ou desenvolvimento embrionário inicial em roedores nas maiores doses testadas. Exposições sistêmicas (AUC) ao



glecaprevir e pibrentasvir foram aproximadamente 63 e 102 vezes maiores, respectivamente, às exposições em humanos nas doses recomendadas.

- **Carcinogênese e mutagênese:** glecaprevir e pibrentasvir não foram genotóxicos em uma série de testes *in vitro* e *in vivo* incluindo mutagenicidade bacteriana, aberrações cromossômicas utilizando linfócitos de sangue periférico de humanos e ensaio *in vivo* de micronúcleo de roedores.

Estudos de carcinogenicidade com glecaprevir e pibrentasvir não foram conduzidos, uma vez que não houve achados significativos nos estudos de genotoxicidade ou estudos de toxicidade geral, e a duração de tratamento ideal para a combinação proposta de glecaprevir e pibrentasvir é inferior a 6 meses.

**- Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas:**

MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir) não influencia na capacidade de conduzir ou operar máquinas.

**Atenção diabéticos: contém açúcar.**  
**Este medicamento contém LACTOSE.**

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

**Potencial para MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir) afetar outros medicamentos:**

Glecaprevir e pibrentasvir são inibidores da glicoproteína (P-gp), proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP), e polipeptídeo de transporte orgânico aniônico (OATP) 1B1/3. A coadministração com MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir) pode aumentar a concentração plasmática de medicamentos que são substratos de P-gp, BCRP, OATP1B1 ou OATP1B3. Glecaprevir e pibrentasvir são inibidores fracos do citocromo P450 (CYP) 3A, CYP1A2 e uridina glucuronosidiltransferase (UGT) 1A1. Não são esperadas interações significativas quando MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir) é coadministrado com substratos de CYP3A, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 ou UGT1A4.

Se MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir) for coadministrado com antagonistas da vitamina K, recomenda-se monitorar de perto o exame de coagulação INR (International Normalized Ratio, INR – padrão internacional no qual a coagulação pode ser comparada), devido a possíveis alterações da função hepática durante o tratamento com MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir).

**Potencial para outros medicamentos afetarem MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir):**

Glecaprevir e pibrentasvir são substratos de P-gp e/ou BCRP. O glecaprevir é um substrato de OATP1B1/3. A administração concomitante de MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir) com medicamentos inibidores hepáticos de P-gp, BCRP ou OATP1B1/3 pode aumentar as concentrações plasmáticas de glecaprevir e/ou pibrentasvir.

A coadministração de MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir) com medicamentos que induzem P-gp/CYP3A pode diminuir a concentração plasmática de glecaprevir/pibrentasvir.

**Interações medicamentosas estabelecidas e potenciais:**

A tabela 12 apresenta os efeitos da coadministração de MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir) nas concentrações de medicamentos administrados concomitantemente e o efeito destas drogas coadministradas em glecaprevir e pibrentasvir [vide item “3. CONTRAINDICAÇÕES” para medicamentos que são contraindicados com MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir)].

**Tabela 12. Interações medicamentosas potencialmente significativas identificadas em estudos de interações medicamentosas que podem requerer alteração de dose.**

Classe de medicamentos concomitantes: ativos	Efeito na concentração	Comentários clínicos
<b>Antiarrítmicos</b>		
digoxina	↑ digoxina	A dose de digoxina deve ser reduzida em 50% quando administrada concomitantemente a MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir).

<b>Anticoagulantes:</b>		
etexilato de dabigatrana	↑ dabigatrana	A administração concomitante não é recomendada.
<b>Anticonvulsivantes:</b>		
carbamazepina	↓ glecaprevir ↓ pibrentasvir	A coadministração pode levar à diminuição do efeito terapêutico de MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir) e não é recomendada.
<b>Medicamentos contendo etinilestradiol:</b>		
Medicamentos contendo etinilestradiol como contraceptivos orais	↔ glecaprevir ↔ pibrentasvir	A administração concomitante de MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir) com medicamentos contendo etinilestradiol pode aumentar o risco de elevação da ALT e não é recomendada.
<b>Fitoterápicos</b>		
erva-de-São-João ( <i>Hypericum perforatum</i> )	↓ glecaprevir ↓ pibrentasvir	A coadministração pode reduzir o efeito terapêutico de MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir) e não é recomendada.
<b>Agentes antivirais-HIV:</b>		
darunavir lopinavir ritonavir	↑ glecaprevir ↑ pibrentasvir	A coadministração não é recomendada.
efavirenz	↓ glecaprevir ↓ pibrentasvir	A coadministração pode levar a uma redução do efeito terapêutico de MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir) e não é recomendada.
<b>Inibidores da HMG-CoA redutase:</b>		
pravastatina rosuvastatina	↑ pravastatina ↑ rosuvastatina	A dose de pravastatina deve ser reduzida em 50% e a dose de rosuvastatina não deve exceder 10 mg por dia quando administradas juntamente a MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir).
atorvastatina lovastatina sinvastatina	↑ atorvastatina ↑ lovastatina ↑ sinvastatina	O uso concomitante não é recomendado. Considerar alternativas terapêuticas como pravastatina ou rosuvastatina.
<b>Imunossupressores</b>		
ciclosporina	↑ glecaprevir ↑ pibrentasvir	MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir) não é recomendado para uso em pacientes que requerem doses estáveis de ciclosporina > 100 mg/dia.
↑= aumento; ↓= diminuição; ↔= sem efeito. Vide também item “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS” Tabelas 8 e 9.		

**Medicamentos sem interações clinicamente significantes com MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir):**

Nenhum ajuste de dose é necessário quando MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir) é coadministrado com os seguintes medicamentos: abacavir, anlodipino, buprenorfina, cafeína, dextrometorfano, dolutegravir, elvitegravir/cobicistate, entricitabina, felodipino, lamivudina, lamotrigina, losartana, metadona, midazolam, naloxona, noretindrona ou outros contraceptivos contendo apenas progestina, omeprazol, raltegravir, rilpivirina, sofosbuvir, tacrolimo, tenofovir alafenamida, fumarato de tenofovir desoproxila, tolbutamida e valsartana.

**7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir) deve ser mantido em temperatura ambiente (temperatura entre 15 e 30°C). Nestas condições, o medicamento apresenta 24 meses de validade.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

O comprimido revestido de liberação imediata contendo 100 mg de glecaprevir e 40 mg de pibrentasvir é apresentado como um comprimido de coloração rosa, revestido, oblongo, biconvexo, com gravação “NXT” em um dos lados.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir) é um comprimido de dose fixa de glecaprevir e pibrentasvir.

A dose oral recomendada de MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir) é de 3 comprimidos por dia (300 mg glecaprevir / 120mg pibrentasvir) administrados com alimentação (vide item “3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS”). Os comprimidos de MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir) devem ser ingeridos inteiros, não mastigados, partidos, triturados ou quebrados.

As tabelas abaixo (Tabelas 13 e 14) apresentam a duração recomendada de MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir) com base na população de pacientes com monoinfecção por HCV e pacientes coinfectados HCV GT1-4/HIV-1 com doença hepática compensada (com ou sem cirrose) e com ou sem insuficiência renal incluindo pacientes que recebem diálise.

**Tabela 13. Duração de tratamento recomendada para pacientes que nunca foram tratados anteriormente.**

População de pacientes	Duração de tratamento recomendada	
	Sem cirrose	Com cirrose (Child-Pugh A)
Genótipos 1 a 6	8 semanas	12 semanas
Incluindo pacientes coinfectados com o vírus da hepatite C genótipos 1 a 4/HIV		

**Tabela 14. Duração de tratamento recomendada para pacientes previamente tratados.**

População de pacientes	Duração de tratamento recomendada	
	Sem cirrose	Com cirrose (Child-Pugh A)
Genótipos 1, 2, 4, 5 e 6 Previamente tratados com PR e/ou R e/ou SOF <sup>a</sup>	8 semanas	12 semanas
Genótipo 1 Previamente tratados com inibidores de NS3/4A <sup>b</sup>	12 semanas	
Genótipo 1 Previamente tratados com inibidores de NS5A <sup>c</sup>	16 semanas	
Genótipo 3 Previamente tratados com PR e/ou R e/ou SOF <sup>a</sup>		
Incluindo pacientes coinfectados com HIV e HCV genótipos 1, 2 e 4.		
<sup>a</sup> pacientes previamente tratados com regimes contendo (peg)interferon, ribavirina e / ou sofosbuvir (PR, SOF + PR, SOF + R), mas sem experiência de tratamento prévio com um inibidor de protease NS3/4A de HCV ou inibidor de NS5A de HCV.		
<sup>b</sup> pacientes previamente tratados com regimes contendo SMV + SOF ou SMV + PR ou BOC + PR ou TPV + PR.		
<sup>c</sup> pacientes previamente tratados com regimes contendo DCV + SOF, DCV + PR ou LDV + SOF.		
PR = (peg)interferon + ribavirina; SOF = sofosbuvir; R = ribavirina; SMV = simeprevir; TPV = telaprevir; BOC = boceprevir; DCV = daclatasvir; LDV = ledipasvir.		

**Insuficiência renal:** nenhum ajuste de dose de MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir) é necessário para pacientes com qualquer grau de insuficiência renal incluindo pacientes em diálise (vide item “**3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**”).

**Insuficiência hepática:** nenhum ajuste de dose de MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir) é necessário em pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh A). MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir) não é recomendado para pacientes com insuficiência hepática moderada (Child-Pugh B) e é contraindicado para pacientes com insuficiência hepática severa (Child-Pugh C) (vide itens “**4. CONTRAINDICAÇÕES**” e “**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**”).

**Pacientes com transplante de fígado ou rim:** MAVIRET (glecaprevir/pibrentasvir) pode ser utilizado por 12 semanas em pacientes que receberam transplante de fígado ou rim. Um tratamento com duração de 16 semanas deve ser considerado para pacientes transplantados para os quais uma duração maior de tratamento é atualmente indicada para não transplantados (vide **Tabela 14** do item “**9. POSOLOGIA E MODO DE USAR**” e item “**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**”).

**Pacientes coinfectados pelos vírus da hepatite C genótipos 1 a 4 e HIV-1:** siga as recomendações de posologia presente nas **Tabelas 13 e 14**. Para recomendações de administração concomitante a agentes antirretrovirais para o HIV, consulte a seção **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**.

Se o paciente se esquecer de tomar a dose de MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir) no período de 18 horas do horário em que normalmente administra o medicamento, o paciente deve ser aconselhado a tomá-lo assim que possível, com alimentação, e tomar a dose seguinte em seu horário usual.

Caso o paciente se esqueça de tomar a dose por mais de 18 horas, o paciente deve ser aconselhado a **NÃO** tomar a dose esquecida e administrar a dose seguinte em seu horário usual.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

A avaliação de segurança de MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir) em indivíduos com doença hepática compensada (com ou sem cirrose) é derivada dos estudos de Fase 2 e 3 que avaliaram aproximadamente 2300 pacientes infectados por HCV genótipo 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 que receberam MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir) por 8, 12 ou 16 semanas.

A proporção geral de indivíduos que descontinuaram o tratamento em decorrência de reações adversas foi de 0,1% dos pacientes que receberam MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir).

Nos estudos clínicos de Fase 2 e 3, a reação adversa (evento adverso considerado como possivelmente relacionado pelo investigador) mais comum (ocorreu em mais de 10% dos pacientes) foram cefaleia e fadiga em pacientes tratados com MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir) por 8, 12 ou 16 semanas.

Abaixo constam as reações adversas que ocorreram com frequência igual ou maior que 5% nos pacientes que receberam MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir) por 8, 12 ou 16 semanas. As reações adversas são listadas por frequência definidas como muito comum (> 1/10), comum (>1/100 a ≤1/10), incomum (>1/1000 a ≤1/100), rara (>1/10000 a ≤1/1000) ou muito rara (≤1/10000):

**Reação muito comum (<1/10):** fadiga, cefaleia.

**Reação comum (>1/100 a ≤1/10):** náusea.

Nos pacientes que receberam MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir) e que apresentaram reações adversas, 80% apresentaram reações de gravidade leve (grau 1). No estudo controlado por placebo, as reações ocorreram com frequência similar nos indivíduos tratados por placebo e nos pacientes tratados com MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir). No estudo controlado por ativo, as reações adversas ocorreram com frequência similar nos pacientes tratados com sofosbuvir e daclatasvir em comparação aos pacientes tratados com MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir).

Não houve diferença na segurança geral para pacientes que receberam MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir) por 8, 12 ou 16 semanas. O tipo e gravidade das reações em pacientes com cirrose foram comparáveis ao observado em pacientes sem cirrose. O perfil de segurança global em pacientes coinfectados HCV/HIV-1 foi similar ao observado em pacientes mono infectados por HCV.

**- Reações adversas em pacientes com insuficiência renal severa incluindo pacientes sob diálise:**

A segurança de MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir) em pacientes com doença renal crônica (estágios 4 ou 5 incluindo pacientes em diálise) com infecção por HCV genótipos 1, 2, 3, 4, 5 ou 6 com doença hepática compensada (com ou sem cirrose) foi avaliada em 104 indivíduos (EXPEDITION-4). As reações adversas mais comuns em pacientes tratados com MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir) por 12 semanas foram prurido e fadiga.

Abaixo constam as reações adversas que ocorreram com frequência igual ou maior que 5% de pacientes que receberam MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir) por 12 semanas. As reações adversas são listadas por frequência definidas como muito comum (> 1/10), comum (>1/100 a ≤1/10), incomum (>1/1000 a ≤1/100), rara (>1/10000 a ≤1/1000) ou muito rara (≤1/10000):

**Reação muito comum (<1/10):** prurido, fadiga.

**Reação comum (> 1/100 a ≤1/10):** náusea, astenia, cefaleia.

Nos pacientes tratados com MAVIRET® (glecaprevir/pibrentasvir) e que relataram uma reação adversa, 55% apresentaram reações de gravidade leve. Nenhum paciente apresentou reações adversas graves. A proporção de indivíduos que descontinuou permanentemente o tratamento devido à ocorrência de reações adversas foi de 1,9%.

**- Reações adversas em pacientes com transplante de fígado ou rim:**

A segurança de MAVIRET (glecaprevir/pibrentasvir) foi avaliada em 100 pacientes que realizaram transplante de fígado ou rim com infecção crônica por HCV genótipos 1, 2, 3, 4 ou 6 sem cirrose (MAGELLAN-2). O perfil geral de segurança em pacientes transplantados foi comparável ao observado em indivíduos nos estudos de Fase 2 e 3. As reações adversas observadas em 5% ou mais dos indivíduos que receberam MAVIRET (glecaprevir/pibrentasvir) durante 12 semanas foram dor de cabeça (17%), fadiga (16%), náusea (8%) e prurido (7%). Em indivíduos tratados com MAVIRET (glecaprevir/pibrentasvir) que relataram uma reação adversa, 81% apresentaram reações adversas de gravidade leve. Dois por cento dos indivíduos sofreram uma reação adversa séria, e nenhum indivíduo interrompeu permanentemente o tratamento devido a reações adversas.

**Alterações laboratoriais:**

Elevações de bilirrubina sérica

Elevações da bilirrubina total de pelo menos 2x o limite superior da normalidade (LSN), relacionadas à inibição dos transportadores e metabolismo de bilirrubina mediadas pelo glecaprevir, foram observadas em 1% dos indivíduos. As elevações da bilirrubina foram assintomáticas, transientes e tipicamente ocorreram precocemente durante o tratamento. As elevações de bilirrubina foram predominantemente indiretas e não associadas a elevações da ALT.

**Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

**10. SUPERDOSE**

A maior dose documentada administrada em pacientes voluntários foi de 1200 mg uma vez ao dia durante 7 dias para glecaprevir e 600 mg uma vez ao dia por 10 dias para pibrentasvir. No caso de

superdosagem, o paciente deve ser monitorado para quaisquer sinais e sintomas de toxicidade. O tratamento assintomático apropriado deve ser instituído imediatamente. Glecaprevir e pibrentasvir não são significativamente removidos por hemodiálise.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

### III) DIZERES LEGAIS

MS: 1.9860.0013

Farm. Resp.: Carlos E. A. Thomazini

CRF-SP nº 24762

**Fabricado por:**

Fournier Laboratories Ireland Ltd.

Cork – Irlanda

**Embalado por:**

AbbVie GmbH & Co. KG

Ludwigshafen – Alemanha

**Importado por:**

AbbVie Farmacêutica Ltda.

Av. Guido Caloi, 1935, 1º andar, Bloco C – São Paulo – SP

CNPJ: 15.800.545/0001-50



**AbbVie Line**  
Central de Relacionamento  
**0800 022 2843**  
[www.abbvie.com.br](http://www.abbvie.com.br)

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**

**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 18/02/2019.**



BU 07