

(glecaprevir y pibrentasvir)

tabletas, para uso oral

Solo con receta

PUNTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN
Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para utilizar MAVYRET con seguridad y eficacia. Consulte la información de prescripción completa de MAVYRET.

MAVYRET™ (glecaprevir y pibrentasvir) tabletas, para uso oral
Aprobación inicial en los EE. UU.: 2017

ADVERTENCIA: RIESGO DE REACTIVACIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B EN PACIENTES COINFECTADOS CON VHC Y VHB
Consulte la información de prescripción completa para ver el recuadro de advertencia completo.

Se ha informado la reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), que en algunos casos dio como resultado hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y muerte. (5.1)

INDICACIONES Y USO

MAVYRET es una combinación de dosis fija de glecaprevir, un inhibidor de la proteasa NS3/4A del virus de la hepatitis C (VHC), y pibrentasvir, un inhibidor de NS5A del VHC, y se indica para el tratamiento de pacientes con una infección crónica por genotipo (GT) 1, 2, 3, 4, 5 o 6 del VHC sin cirrosis y con cirrosis compensada (Child-Pugh A). MAVYRET también se indica para el tratamiento de pacientes adultos con una infección por el genotipo 1 del VHC, que previamente han sido tratados con un régimen que contenía un inhibidor de NS5A del VHC o un inhibidor de la proteasa NS3/4A, pero no ambos. (1)

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- Pruebas previas al inicio de la terapia: evalúe a todos los pacientes para detectar infección por VHB mediante la medición de los niveles de HBsAg y anti-HBc. (2.1)
- Dosis recomendada: tres tabletas (dosis diaria total: glecaprevir 300 mg y pibrentasvir 120 mg), tomadas por vía oral una vez al día con alimentos. (2.2)
- Consulte la duración del tratamiento recomendada en las tablas a continuación. (2.2)

Pacientes sin tratamiento previo

Genotipo del VHC	Duración del tratamiento	
	Sin cirrosis	Cirrosis compensada (Child-Pugh A)
1, 2, 3, 4, 5 o 6	8 semanas	12 semanas

Pacientes con tratamiento previo

Genotipo del VHC	Pacientes tratados previamente con un régimen que contiene:	Duración del tratamiento	
		Sin cirrosis	Cirrosis compensada (Child-Pugh A)
1	Un inhibidor de NS5A ¹ sin tratamiento previo con un inhibidor de la proteasa NS3/4A	16 semanas	16 semanas
	Un inhibidor de la proteasa NS3/4A ² sin tratamiento previo con un inhibidor de NS5A	12 semanas	12 semanas
1, 2, 4, 5 o 6	PRS ³	8 semanas	12 semanas
3	PRS ³	16 semanas	16 semanas

1. En ensayos clínicos, los sujetos fueron tratados con regímenes previos que contenían ledipasvir y sofosbuvir o daclatasvir con interferón pegilado y ribavirina.
2. En ensayos clínicos, los sujetos fueron tratados con regímenes previos que contenían simeprevir y sofosbuvir o simeprevir, boceprevir o telaprevir con interferón pegilado y ribavirina.
3. PRS = Experiencia con tratamiento previo con regímenes que contienen interferón, interferón pegilado, ribavirina y/o sofosbuvir, pero sin experiencia de tratamiento previo con un inhibidor de la proteasa (protease inhibitor, IP) de NS3/4A o un inhibidor de NS5A del VHC.

- Coinfección con VHC/VIH-1 y pacientes con cualquier grado de deterioro renal: siga las recomendaciones de dosificación en las tablas que aparecen más arriba. (2.2)
- Deterioro hepático: MAVYRET no se recomienda en pacientes con deterioro hepático moderado (Child-Pugh B) y está contraindicado en pacientes con deterioro hepático grave (Child-Pugh C). (2.3)

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES DE LA DOSIS

Tabletas: 100 mg de glecaprevir y 40 mg pibrentasvir. (3)

CONTRAINDICACIONES

- Pacientes con deterioro hepático grave (Child-Pugh C). (4, 8.7, 12.3)
- Coadministración con atazanavir y rifampina. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B: Evalúe a todos los pacientes para detectar evidencia de infección por VHB actual o previa antes de iniciar el tratamiento para el VHC. Monitoree a los pacientes coinfectados por VHC/VHB para detectar una reactivación del VHB y una exacerbación de la hepatitis durante el tratamiento para el VHC y el seguimiento posterior al tratamiento. Inicie el manejo adecuado del paciente para una infección por VHB según se indique clínicamente. (5.1)

REACCIONES ADVERSAS

En sujetos que recibieron MAVYRET, las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia (más del 10 %) son dolor de cabeza y fatiga. (6.1)

Para informar REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS, comuníquese con AbbVie Inc. llamando al 1-800-633-9110 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) llamando al 1-800-FDA-1088 o visite www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- La carbamazepina, el efavirenz y la hierba de San Juan pueden reducir las concentraciones de glecaprevir y pibrentasvir. No se recomienda la coadministración de carbamazepina, regímenes que contienen efavirenz, y hierba de San Juan con MAVYRET. (5.2)
- Se recomienda un monitoreo frecuente del índice internacional normalizado (International Normalized Ratio, INR) en pacientes que reciben warfarina. (7.1)

Consulte la información de prescripción completa antes del tratamiento y durante este para ver las posibles interacciones farmacológicas. (4, 7, 12.3)

Consulte la Sección 17 para ver la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES y la etiqueta para el paciente aprobada por la FDA.

Revisado: 12/2017

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

ADVERTENCIA: RIESGO DE REACTIVACIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B EN PACIENTES COINFECTADOS CON VHC Y VHB

1 INDICACIONES Y USO

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Pruebas previas al inicio de la terapia
- 2.2 Dosificación recomendada en adultos
- 2.3 Deterioro hepático

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES DE LA DOSIS

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B en pacientes coinfectados con VHC y VHB
- 5.2 Riesgo de efecto terapéutico reducido debido al uso concomitante de MAVYRET con carbamazepina, regímenes que contienen efavirenz o hierba de San Juan

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- 7.1 Mecanismos para el posible efecto de MAVYRET sobre otros fármacos
- 7.2 Mecanismos para el posible efecto de otros fármacos sobre MAVYRET
- 7.3 Interacciones establecidas y otras posibles interacciones farmacológicas
- 7.4 Fármacos sin interacciones clínicamente significativas observadas con MAVYRET

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Deterioro renal
- 8.7 Deterioro hepático

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinamia
- 12.3 Farmacocinética
- 12.4 Microbiología

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Descripción de los ensayos clínicos
- 14.2 Adultos sin tratamiento previo o con tratamiento previo con PRS, con infección por los genotipos 1, 2, 4, 5 o 6 del VHC sin cirrosis
- 14.3 Adultos sin tratamiento previo o con tratamiento previo con PRS, con infección por genotipo 1, 2, 4, 5 o 6 del VHC con cirrosis compensada
- 14.4 Adultos sin tratamiento previo o con tratamiento previo con PRS, con infección por el genotipo 3 del VHC sin cirrosis o con cirrosis compensada
- 14.5 Adultos sin tratamiento previo y con tratamiento previo con PRS, con CKD en etapa 4 y 5 e infección por VHC crónica sin cirrosis o con cirrosis compensada
- 14.6 Adultos con tratamiento previo con inhibidor de NS5A o inhibidor de la proteasa (IP) de la NS3/4A sin cirrosis o con cirrosis compensada

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN
17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

* No se indican las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

ADVERTENCIA: RIESGO DE REACTIVACIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B EN PACIENTES COINFECTADOS CON VHC Y VHB
 Evalúe a todos los pacientes para detectar evidencia de infección por virus de la hepatitis B (VHB) actual o previa antes de iniciar el tratamiento con MAVYRET. Se ha informado la reactivación del VHB en pacientes coinfectados con VHC/VHB que estaban recibiendo o habían completado un tratamiento con antivirales de acción directa contra el VHC y no recibían una terapia antiviral contra el VHB. Algunos casos han dado como resultado hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y muerte. Monitoree a los pacientes coinfectados por VHC/VHB para detectar una exacerbación de la hepatitis o reactivación del VHB durante el tratamiento para el VHC y el seguimiento posterior al tratamiento. Inicie el manejo adecuado del paciente para una infección por VHB según se indique clínicamente (consulte Advertencias y precauciones [5.1]).

1 INDICACIONES Y USO

MAVYRET se indica para el tratamiento de pacientes adultos con una infección crónica por genotipo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 del virus de la hepatitis C (VHC) sin cirrosis o con cirrosis compensada (Child-Pugh A). MAVYRET también se indica para el tratamiento de pacientes adultos con una infección por el genotipo 1 del VHC, que previamente han sido tratados con un régimen que contenía un inhibidor de NS5A del VHC o un inhibidor de la proteasa NS3/4A, pero no ambos (consulte Dosis y administración [2.2] y Estudios clínicos [14]).

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Pruebas previas al inicio de la terapia

Evalúe a todos los pacientes para detectar evidencia de infección actual o previa por VHB mediante la medición del antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) y el anticuerpo central contra la hepatitis B (anti-HBc) antes de iniciar un tratamiento para el VHC con MAVYRET (consulte Advertencias y precauciones [5.1]).

2.2 Dosificación recomendada en adultos

MAVYRET es un producto combinado de dosis fija que contiene glecaprevir 100 mg y pibrentasvir 40 mg en cada tableta.

La dosificación oral recomendada de MAVYRET es tres tabletas (dosis diaria total: glecaprevir 300 mg y pibrentasvir 120 mg) que se toman una vez al día con alimentos (consulte Farmacología clínica [12.3]).

Las Tablas 1 y 2 proporcionan la duración recomendada del tratamiento con MAVYRET con base en la población de pacientes en pacientes mono infectados con VHC y pacientes coinfectados con VHC/VIH-1 con enfermedad hepática compensada (con o sin cirrosis) y con o sin deterioro renal, incluidos los pacientes que reciben diálisis.

Tabla 1. Duración recomendada para pacientes sin tratamiento previo

Genotipo del VHC	Duración del tratamiento	
	Sin cirrosis	Cirrosis compensada (Child-Pugh A)
1, 2, 3, 4, 5 o 6	8 semanas	12 semanas

Tabla 2. Duración recomendada para pacientes con tratamiento previo

Genotipo del VHC	Pacientes tratados previamente con un régimen que contiene:	Duración del tratamiento	
		Sin cirrosis	Cirrosis compensada (Child-Pugh A)
1	Un inhibidor de NS5A ¹ sin tratamiento previo con un inhibidor de la proteasa NS3/4A	16 semanas	16 semanas
	Un inhibidor de la proteasa NS3/4A ² sin tratamiento previo con un inhibidor de NS5A	12 semanas	12 semanas
1, 2, 4, 5 o 6	PRS ³	8 semanas	12 semanas
3	PRS ³	16 semanas	16 semanas

1. En ensayos clínicos, los sujetos fueron tratados con regímenes previos que contenían ledipasvir y sofosbuvir o daclatasvir con interferón pegilado y ribavirina.
2. En ensayos clínicos, los sujetos fueron tratados con regímenes previos que contenían simeprevir y sofosbuvir o simeprevir, boceprevir o telaprevir con interferón pegilado y ribavirina.
3. PRS = Experiencia con tratamiento previo con regímenes que contienen interferón, interferón pegilado, ribavirina y/o sofosbuvir, pero sin experiencia de tratamiento previo con un IP de NS3/4A o un inhibidor de NS5A del VHC.

2.3 Deterioro hepático

MAVYRET no se recomienda en pacientes con deterioro hepático moderado (Child-Pugh B) y está contraindicado en pacientes con deterioro hepático grave (Child-Pugh C) (consulte Contraindicaciones [4], Uso en poblaciones específicas [8.7] y Farmacología clínica [12.3]).

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES DE LA DOSIS

Cada tableta de MAVYRET contiene 100 mg de glecaprevir y 40 mg de pibrentasvir. Las tabletas son de color rosa, de forma oblonga, recubiertas y tienen "NXT" grabado en uno de los lados.

4 CONTRAINDICACIONES

MAVYRET está contraindicado en pacientes con deterioro hepático grave (Child-Pugh C) (consulte Dosis y administración [2.3], Uso en poblaciones específicas [8.7] y Farmacología clínica [12.3]).

MAVYRET está contraindicado con atazanavir o rifampina (consulte Interacción farmacológica [7.3] y Farmacología clínica [12.3]).

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B en pacientes coinfectados con VHC y VHB

Se ha informado la reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes coinfectados con VHC/VHB que estaban recibiendo o habían completado un tratamiento con antivirales de acción directa contra el VHC y no recibían terapia antiviral contra el VHB. Algunos casos han dado como resultado hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y muerte. Se ha informado casos en pacientes que son positivos para HBsAg y también en pacientes con evidencia serológica de infección por VHB resuelta (es decir, negativos para HBsAg y positivos para anti-HBc). También se ha informado la reactivación del VHB en pacientes que recibieron ciertos agentes inmunosupresores o quimioterapéuticos; el riesgo de reactivación del VHB asociado al tratamiento con antivirales de acción directa contra el VHC puede aumentar en estos pacientes.

Una reactivación del VHB se caracteriza como un aumento abrupto en la replicación del VHB que se manifiesta como un aumento rápido en el nivel de ADN de VHB en suero. En pacientes con una infección por VHB resuelta, puede producirse una reaparición del HBsAg. La reactivación de la replicación del VHB puede estar acompañada por hepatitis, es decir, aumento en los niveles de aminotransferasas y, en casos graves, aumentos en los niveles de bilirrubina, insuficiencia hepática y muerte.

Evalúe a todos los pacientes para detectar evidencia de infección por VHB actual o previa mediante la medición de los niveles de HBsAg y anti-HBc antes de iniciar el tratamiento para el VHC con MAVYRET. En pacientes con evidencia serológica de infección por VHB, monitoree la presencia de signos clínicos y de laboratorio de exacerbación de la hepatitis o reactivación del VHB durante el tratamiento para el VHC con MAVYRET y durante el seguimiento posterior al tratamiento. Inicie el manejo adecuado del paciente para una infección por VHB según se indique clínicamente.

5.2 Riesgo de efecto terapéutico reducido debido al uso concomitante de MAVYRET con carbamazepina, regímenes que contienen efavirenz o hierba de San Juan

La carbamazepina, el efavirenz y la hierba de San Juan pueden reducir significativamente las concentraciones plasmáticas de glecaprevir y pibrentasvir, dando lugar a una reducción del efecto terapéutico de MAVYRET. No se recomienda el uso de estos agentes con MAVYRET.

6 REACCIONES ADVERSAS

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones que varían ampliamente, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de MAVYRET no pueden compararse directamente con las tasas en ensayos clínicos de otro fármaco y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Reacciones adversas generales en adultos infectados con VHC sin cirrosis o con cirrosis compensada (Child-Pugh A)

Los datos sobre reacciones adversas para MAVYRET en sujetos sin cirrosis o con cirrosis compensada (Child-Pugh A) se derivaron de nueve ensayos de fase 2 y 3 que evaluaron aproximadamente 2,300 sujetos infectados por el genotipo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 del VHC que recibieron MAVYRET durante 8, 12 o 16 semanas (consulte Estudios clínicos [14]).

La proporción general de sujetos que interrumpieron de manera permanente el tratamiento debido a reacciones adversas fue del 0.1 % para sujetos que recibieron MAVYRET durante 8, 12 o 16 semanas.

Las reacciones adversas más frecuentes, de todos los grados, observadas en una cantidad equivalente o superior al 5 % de los sujetos que recibieron 8, 12 o 16 semanas de tratamiento con MAVYRET fueron dolor de cabeza (13 %), fatiga (11 %) y náuseas (8 %). En sujetos que recibieron MAVYRET y experimentaron reacciones adversas, el 80 % tuvo una reacción adversa de gravedad leve (grado 1). Un sujeto experimentó una reacción adversa grave.

Las reacciones adversas (tipo y gravedad) fueron similares para los sujetos que recibieron MAVYRET durante 8, 12 o 16 semanas. El tipo y la gravedad de las reacciones adversas en sujetos con cirrosis compensada (Child-Pugh A) fueron comparables con los observados en sujetos sin cirrosis.

Reacciones adversas en adultos infectados con VHC tratados con MAVYRET en ensayos controlados

ENDURANCE-2

Entre los 302 adultos infectados por el genotipo 2 del VHC sin tratamiento previo o con tratamiento previo con PRS inscritos en ENDURANCE-2, las reacciones adversas (de todas las intensidades) que se produjeron en al menos el 5 % de los sujetos tratados con MAVYRET durante 12 semanas se presentan en la Tabla 3. En sujetos tratados con MAVYRET durante 12 semanas, el 32 % informó una reacción adversa, de los cuales el 98 % tuvo reacciones adversas de gravedad leve o moderada. Ningún sujeto tratado con MAVYRET o placebo en ENDURANCE-2 interrumpió de manera permanente el tratamiento debido a una reacción adversa medicamentosa.

Tabla 3. Reacciones adversas informadas en ≥5 % de los adultos sin tratamiento previo y con tratamiento previo con PRS sin cirrosis que recibieron MAVYRET durante 12 semanas en ENDURANCE-2

Reacción adversa	MAVYRET 12 semanas (N = 202) %	Placebo 12 semanas (N = 100) %
Dolor de cabeza	9	6
Náuseas	6	2
Diarrea	5	2

ENDURANCE-3

Entre los 505 adultos infectados por el genotipo 3 del VHC sin tratamiento previo sin cirrosis inscritos en ENDURANCE-3, las reacciones adversas (de todas las intensidades) que se produjeron en al menos el 5 % de los sujetos tratados con MAVYRET durante 8 o 12 semanas se presentan en la Tabla 4. En sujetos tratados con MAVYRET, el 45 % informó una reacción adversa, de los cuales el 99 % tuvo reacciones adversas de gravedad leve o moderada. La proporción de sujetos que interrumpieron de manera permanente el tratamiento debido a reacciones adversas fue del 0 %, <1 % y 1 % para el grupo de 8 semanas de MAVYRET, el grupo de 12 semanas de MAVYRET y el grupo de DCV + SOF, respectivamente.

Tabla 4. Reacciones adversas informadas en ≥5 % de los adultos sin tratamiento previo sin cirrosis que recibieron MAVYRET durante 8 o 12 semanas en ENDURANCE-3

Reacción adversa	MAVYRET* 8 semanas (N = 157) %	MAVYRET 12 semanas (N = 233) %	DCV ¹ + SOF ² 12 semanas (N = 115) %
Dolor de cabeza	16	17	15
Fatiga	11	14	12
Náuseas	9	12	12
Diarrea	7	3	3

¹ DCV = daclatasvir

² SOF = sofosbuvir

* El grupo de 8 semanas fue un grupo de tratamiento no aleatorizado.

Reacciones adversas en adultos infectados por el VHC con deterioro renal grave, incluidos los sujetos que reciben diálisis

La seguridad de MAVYRET en sujetos con enfermedad renal crónica (etapa 4 o 5, incluidos los sujetos que reciben diálisis) con una infección crónica por los genotipos 1, 2, 3, 4, 5 o 6 del VHC sin cirrosis o con cirrosis compensada (Child-Pugh A) se evaluó en 104 sujetos (EXPEDITION-4) que recibieron MAVYRET durante 12 semanas. Las reacciones adversas más frecuentes observadas en una cantidad equivalente o superior al 5 % de los sujetos que recibieron 12 semanas de tratamiento con MAVYRET fueron prurito (17 %), fatiga (12 %), náuseas (9 %), astenia (7 %) y dolor de cabeza (6 %). En sujetos tratados con MAVYRET que informaron una reacción adversa, el 90 % tuvo reacciones adversas de gravedad leve o moderada (grado 1 o 2). La proporción de sujetos que interrumpieron de manera permanente el tratamiento debido a las reacciones adversas fue del 2 %.

Anormalidades de laboratorio

Elevaciones de la bilirrubina sérica

Las elevaciones de la bilirrubina total de al menos 2 veces el límite superior de lo normal se produjeron en el 3.5 % de los sujetos tratados con MAVYRET en comparación con 0 % en placebo; estas elevaciones se observaron en el 1.2 % de los sujetos de los ensayos de fase 2 y 3. MAVYRET inhibe el OATP1B1/3 y es un inhibidor débil de UGT1A1 y puede tener el potencial de afectar el transporte y el metabolismo de la bilirrubina, incluidas la bilirrubina directa e indirecta. Ningún sujeto experimentó ictericia, y los niveles totales de bilirrubina disminuyeron después de completar MAVYRET.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Mecanismos para el posible efecto de MAVYRET sobre otros fármacos

El glecaprevir y el pibrentasvir son inhibidores de la glucoproteína P (P-gp), la proteína de resistencia al cáncer de mama (breast cancer resistance protein, BCRP) y el transportador de aniones orgánicos (Organic Anion Transporting Polypeptide, OATP) 1B1/3. La coadministración con MAVYRET puede aumentar

la concentración plasmática de los fármacos que son sustratos de P-gp, BCRP, OATP1B1 u OATP1B3. El glecaprevir y el pibrentasvir son inhibidores débiles del citocromo P450 (CYP) 3A, CYP1A2 y la glucuronosiltransferasa uridina (uridine glucuronosyltransferase, UGT) 1A1.

Las fluctuaciones en valores del INR se pueden producir en pacientes que reciben warfarina concomitante con el tratamiento para el VHC, incluido el tratamiento con MAVYRET. Si MAVYRET se coadministra con warfarina, se recomienda un monitoreo cuidadoso de los valores del INR durante el tratamiento y el seguimiento posterior al tratamiento.

7.2 Mecanismos para el posible efecto de otros fármacos sobre MAVYRET

El glecaprevir y pibrentasvir son sustratos de la P-gp y/o la BCRP. El glecaprevir es un sustrato de OATP1B1/3. La coadministración de MAVYRET con fármacos que inhiben la P-gp hepática, la BCRP o OATP1B1/3 pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de glecaprevir y/o pibrentasvir.

La coadministración de MAVYRET con fármacos que inducen la P-gp/CYP3A pueden reducir las concentraciones plasmáticas de glecaprevir y pibrentasvir.

La carbamazepina, el efavirenz y la hierba de San Juan pueden reducir significativamente las concentraciones plasmáticas de glecaprevir y pibrentasvir, dando lugar a una reducción del efecto terapéutico de MAVYRET. El uso de estos agentes con MAVYRET no se recomienda (*consulte Advertencias y precauciones [5.2] y Farmacología clínica [12.3]*).

7.3 Interacciones establecidas y otras posibles interacciones farmacológicas

La Tabla 5 proporciona el efecto de MAVYRET sobre las concentraciones de fármacos coadministrados y el efecto de los fármacos coadministrados sobre el glecaprevir y el pibrentasvir (*consulte Contraindicaciones [4] y Farmacología clínica [12.3]*).

Tabla 5. Interacciones farmacológicas posiblemente significativas identificadas en estudios de interacción farmacológica

Clase de fármaco concomitante: Nombre del fármaco	Efecto sobre la concentración	Comentarios clínicos
Antiarrítmicos:		
Digoxina	↑ digoxina	Mida las concentraciones de digoxina en suero antes de iniciar MAVYRET. Reduzca las concentraciones de digoxina disminuyendo la dosis en aproximadamente un 50 % o modificando la frecuencia de la dosis y continúe con el monitoreo.
Anticoagulantes:		
Dabigatrán etexilato	↑ dabigatrán	Si se coadministran MAVYRET y dabigatrán etexilato, consulte la información de prescripción de dabigatrán etexilato para las modificaciones de dosis de dabigatrán etexilato en combinación con inhibidores de P-gp en un contexto de deterioro renal.
Anticonvulsivos:		
Carbamazepina	↓ glecaprevir ↓ pibrentasvir	La coadministración puede dar lugar a un efecto terapéutico reducido de MAVYRET y no se recomienda.
Antimicobacterianos:		
Rifampina	↓ glecaprevir ↓ pibrentasvir	La coadministración está contraindicada debido a la posible pérdida de efecto terapéutico (<i>consulte Contraindicaciones [4]</i>).
Productos que contienen etinilestradiol:		
Medicamentos que contienen etinilestradiol, como los anticonceptivos orales combinados	↔ glecaprevir ↔ pibrentasvir	La coadministración de MAVYRET puede aumentar el riesgo de elevaciones de la ALT y no se recomienda.
Productos a base de hierbas:		
Hierba de San Juan (<i>hypericum perforatum</i>)	↓ glecaprevir ↓ pibrentasvir	La coadministración puede dar lugar a un efecto terapéutico reducido de MAVYRET y no se recomienda.
Agentes antivirales para el VIH:		
Atazanavir	↑ glecaprevir ↑ pibrentasvir	La coadministración está contraindicada debido al mayor riesgo de elevaciones de la ALT (<i>consulte Contraindicaciones [4]</i>).
Darunavir Lopinavir Ritonavir	↑ glecaprevir ↑ pibrentasvir	No se recomienda la coadministración.

Clase de fármaco concomitante: Nombre del fármaco	Efecto sobre la concentración	Comentarios clínicos
Efavirenz	↓ gilecaprevir ↓ pibrentasvir	La coadministración puede dar lugar a un efecto terapéutico reducido de MAVYRET y no se recomienda.
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa:		
Atorvastatina Lovastatina Simvastatina	↑ atorvastatina ↑ lovastatina ↑ simvastatina	La coadministración puede aumentar la concentración de atorvastatina, lovastatina y simvastatina. La mayor concentración de estatinas puede aumentar el riesgo de miopatía, incluida la rabdomiólisis. No se recomienda la coadministración con estas estatinas.
Pravastatina	↑ pravastatina	La coadministración puede aumentar la concentración de pravastatina. La mayor concentración de estatinas puede aumentar el riesgo de miopatía, incluida la rabdomiólisis. Reduzca la dosis de pravastatina en un 50 % cuando se coadministra con MAVYRET.
Rosuvastatina	↑ rosuvastatina	La coadministración puede aumentar significativamente la concentración de rosuvastatina. La mayor concentración de estatinas puede aumentar el riesgo de miopatía, incluida la rabdomiólisis. La rosuvastatina puede administrarse con MAVYRET en una dosis que no exceda los 10 mg.
Fluvastatina Pitavastatina	↑ fluvastatina ↑ pitavastatina	La coadministración puede aumentar las concentraciones de fluvastatina y pitavastatina. La mayor concentración de estatinas puede aumentar el riesgo de miopatía, incluida la rabdomiólisis. Use la dosis aprobada más baja de fluvastatina o pitavastatina. Si se necesitan dosis más altas, use la dosis de estatina necesaria más baja en función de una evaluación de riesgo/beneficio.
Inmunosupresores:		
Ciclosporina	↑ gilecaprevir ↑ pibrentasvir	MAVYRET no se recomienda para el uso en pacientes que requieren dosis de ciclosporina estables >100 mg por día.
<i>Consulte Farmacología clínica, Tablas 8 y 9.</i> ↑= aumento; ↓= disminución; ↔ = ningún efecto		

7.4 Fármacos sin interacciones clínicamente significativas observadas con MAVYRET

No se requiere ningún ajuste de dosis cuando MAVYRET™ (gilecaprevir y pibrentasvir) se coadministra con los siguientes medicamentos: abacavir, amlodipina, buprenorfina, cafeína, dextrometorfano, dolutegravir, elvitegravir/cobicistat, emtricitabina, felodipina, lamivudina, lamotrigina, losartán, metadona, midazolam, naloxona, noretindrona u otro anticonceptivo que solo contiene progestina, omeprazol, raltegravir, rilpivirina, sofosbuvir, tacrolimus, tenofovir alafenamida, fumarato de disoproxilo de tenofovir, tolbutamida y valsartán.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

No se dispone de datos adecuados en seres humanos para determinar si MAVYRET supone un riesgo para el resultado del embarazo. En estudios de reproducción en animales, no se observó ningún efecto adverso en el desarrollo cuando los componentes de MAVYRET se administraron por separado durante la organogénesis a exposiciones de hasta 53 veces (ratas; gilecaprevir) o 51 y 1.5 veces (ratones y conejos, respectivamente; pibrentasvir) las exposiciones humanas a la dosis recomendada de MAVYRET (*consulte Datos*). No fue posible sacar conclusiones definitivas respecto de los posibles efectos del gilecaprevir sobre el desarrollo en conejos, dado que la exposición a gilecaprevir más alta alcanzada en esta especie fue de apenas el 7 % (0.07 veces) la exposición humana a la dosis recomendada. No hubo efectos de ninguno de los dos compuestos en estudios de desarrollo pre/postnatal en roedores en los cuales las exposiciones sistémicas maternas (AUC) al gilecaprevir y el pibrentasvir fueron aproximadamente 47 y 74 veces, respectivamente, la exposición en seres humanos a la dosis recomendada (*consulte Datos*).

Se desconoce el riesgo de fondo de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo para la población indicada. En la población general de EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y de aborto espontáneo de embarazos clínicamente reconocidos es de 2 % a 4 % y de 15 % a 20 %, respectivamente.

Datos

Gilecaprevir

El gilecaprevir se administró por vía oral a ratas (hasta 120 mg/kg/día) y conejas (hasta 60 mg/kg/día) preñadas durante el período de organogénesis (en los días de gestación [gestation days, GD] 6 a 18, y GD 7 a 19, respectivamente). No se observaron efectos embriofetales en ratas a niveles de dosis de hasta 120 mg/kg/día (53 veces superiores a las exposiciones en seres humanos a la dosis humana recomendada [recommended human dose, RHD]). En conejos, la exposición más alta a gilecaprevir alcanzada fue del 7 % (0.07 veces) la exposición en seres humanos a la RHD. En consecuencia, no hay datos disponibles en conejos durante la organogénesis para exposiciones sistémicas de gilecaprevir en o por encima de las exposiciones en seres humanos a la RHD.

En el estudio de desarrollo pre/postnatal en ratas, se administró gilecaprevir por vía oral (hasta 120 mg/kg/día) desde el GD 6 al día de lactancia 20. No se observó ningún efecto con exposiciones maternas 47 veces superiores a las exposiciones en seres humanos a la RHD.

Pibrentasvir

El pibrentasvir se administró por vía oral a ratones hembra y conejas preñadas (hasta 100 mg/kg/día) durante el período de organogénesis (GD 6 a 15, y GD 7 a 19, respectivamente). No se observaron efectos embriofetales en ningún nivel de dosis estudiado en ninguna de las especies. Las exposiciones sistémicas en las dosis más altas fueron 51 veces (ratones) y 1.5 veces (conejos) superiores a las exposiciones en seres humanos a la RHD.

En el estudio de desarrollo pre/postnatal en ratones, se administró pibrentasvir por vía oral (hasta 100 mg/kg/día) desde el GD 6 al día de lactancia 20. No se observó ningún efecto con exposiciones maternas aproximadamente 74 veces superiores a las exposiciones en seres humanos a la RHD.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

Se desconoce si los componentes de MAVYRET se excretan en leche materna humana, afectan la producción de leche humana o tienen efectos en el bebé lactante. Cuando se administró a roedores lactantes, hubo componentes de MAVYRET presentes en la leche, sin ningún efecto sobre el crecimiento y el desarrollo observados en las crías lactantes (*consulte Datos*).

Se deben considerar los beneficios de amamantar sobre el desarrollo y la salud, junto con la necesidad clínica de MAVYRET que tenga la madre, y cualquier posible efecto adverso de MAVYRET o de la enfermedad materna subyacente en el niño amamantado.

Datos

No se observó ningún efecto significativo del gilecaprevir o del pibrentasvir sobre el crecimiento y el desarrollo posnatal en crías lactantes a las dosis más altas evaluadas (120 mg/kg/día para gilecaprevir y 100 mg/kg/día para pibrentasvir). La exposición sistémica materna (area under the curve, AUC) a gilecaprevir y pibrentasvir fue aproximadamente 47 y 74 veces superior a la exposición en seres humanos a la RHD. La exposición sistémica en crías lactantes el día 14 posnatal fue de aproximadamente 0.6 a 2.2 % de la exposición materna para gilecaprevir y aproximadamente de un cuarto a un tercio de la exposición materna para pibrentasvir.

Se administró gilecaprevir o pibrentasvir (dosis única; 5 mg/kg oral) a ratas lactantes, 8 a 12 días después del parto. El gilecaprevir presente en la leche fue 13 veces más bajo que en el plasma y el pibrentasvir presente en la leche fue 1.5 veces más alto que en el plasma. El fármaco principal (gilecaprevir o pibrentasvir) representó la mayoría (>96 %) del material total relacionado con el fármaco en la leche.

8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de MAVYRET en niños menores de 18 años.

8.5 Uso geriátrico

En ensayos clínicos de MAVYRET, 328 sujetos tenían 65 años o más (14 % de la cantidad total de sujetos en los ensayos clínicos de fase 2 y 3) y 47 sujetos tenían 75 años o más (2 %). No se observaron diferencias generales en la seguridad ni en la eficacia en estos sujetos en comparación con sujetos más jóvenes, y otras experiencias clínicas informadas no han identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes ancianos y más jóvenes. No se justifica un ajuste de la dosis de MAVYRET en pacientes geriátricos (*consulte Farmacología clínica [12.3]*).

8.6 Deterioro renal

No se requiere un ajuste de la dosis de MAVYRET en pacientes con deterioro renal leve, moderado o grave, incluidos aquellos que están recibiendo diálisis (*consulte Farmacología clínica [12.3] y Estudios clínicos [14.5]*).

8.7 Deterioro hepático

No se requiere un ajuste de la dosis de MAVYRET en pacientes con deterioro hepático leve (Child-Pugh A). MAVYRET no se recomienda en pacientes con deterioro hepático moderado (Child-Pugh B). No se ha establecido la seguridad ni la eficacia en pacientes infectados por VHC con deterioro hepático moderado. MAVYRET está contraindicado en pacientes con deterioro hepático grave (Child-Pugh C) debido a las exposiciones más altas a gilecaprevir y pibrentasvir (*consulte Dosis y administración [2.3], Contraindicaciones [4] y Farmacología clínica [12.3]*).

10 SOBREDOSIS

En caso de sobredosis, debe monitorearse al paciente para detectar cualquier signo o síntoma de toxicidad. Debe considerarse un tratamiento sintomático adecuado de inmediato. El glecaprevir y el pibrentasvir no se eliminan significativamente mediante hemodiálisis.

11 DESCRIPCIÓN

MAVYRET es una tableta combinada de dosis fija que contiene glecaprevir y pibrentasvir para administración oral. El glecaprevir es un IP de NS3/4A del VHC, y el pibrentasvir es un inhibidor de NS5A de VHC.

Tabletas de liberación inmediata recubiertas de glecaprevir/pibrentasvir

Cada tableta contiene 100 mg de glecaprevir y 40 mg de pibrentasvir. El glecaprevir y pibrentasvir se presentan como una tableta de capa doble de liberación inmediata, de combinación de dosis fija, coformulada.

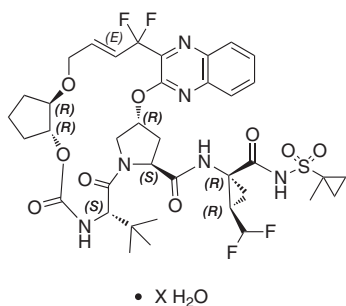
La tableta contiene los siguientes ingredientes inactivos: dióxido de silicio coloidal, copovidona (tipo K 28), croscarmelosa sódica, hipromelosa 2910, óxido de hierro rojo, monohidrato de lactosa, polietilenglicol 3350, monocaprilato de propilenglicol (tipo II), estearil fumarato de sodio, dióxido de titanio y succinato de polietilenglicol estabilizado con vitamina E (tocoferol).

Las tabletas no contienen gluten.

Sustancia farmacológica glecaprevir:

La denominación química del glecaprevir es (3aR,7S,10S,12R,21E,24aR)-7-tert-butil-N-[(1R,2R)-2-(difluorometil)-1-[(1-metilciclopropano-1-sulfonyl)carbamoyl]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]trioxadiazacilonadecino[11,12-b]quinoxalina-10-hidrato de carboxamida.

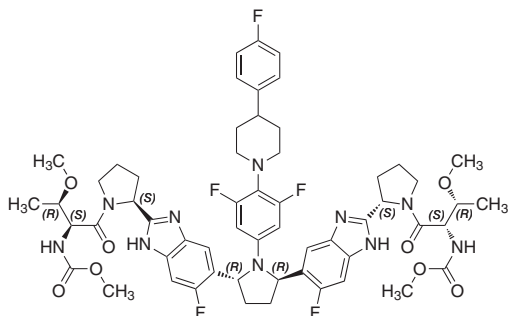
La fórmula molecular es C₃₈H₄₆F₄N₆O₉S (anhidrato) y el peso molecular de la sustancia farmacológica es 838.87 g/mol (anhidrato). La concentración de glecaprevir se basa en el glecaprevir anhidro. El glecaprevir es un polvo cristalino blanco a blanquecino con una solubilidad inferior a 0.1 a 0.3 mg/ml en un rango de pH de 2-7 a 37 °C y es prácticamente insoluble en agua, pero es limitadamente soluble en etanol. El glecaprevir tiene la siguiente estructura molecular:



Sustancia farmacológica pibrentasvir:

La denominación química del pibrentasvir es metil [(2S,3R)-1-[(2S)-2-{5-[(2R,5R)-1-{3,5-difluoro-4-[4-(4-fluorofenil)piperidina-1-il]fenil}-5-(6-fluoro-2-{(2S)-1-[N-(metoxicarbonil)-O-metil-L-treonil]piperidina-2-il}-1H-benzimidazol-5-il]piperidina-2-il]-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il]piperidina-1-il]-3-metoxi-1-oxobután-2-il]carbamato.

La fórmula molecular es C₅₇H₆₅F₅N₁₀O₈ y el peso molecular del principio activo es 1113.18 g/mol. El pibrentasvir es un polvo cristalino blanco a blanquecino a amarillo claro con una solubilidad inferior a 0.1 mg/ml en un rango de pH de 1-7 a 37 °C y es prácticamente insoluble en agua, pero es libremente soluble en etanol. El pibrentasvir tiene la siguiente estructura molecular:



12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Mecanismo de acción

MAVYRET es una combinación de dosis fija de glecaprevir y pibrentasvir, que son agentes antivirales de acción directa contra el virus de la hepatitis C (consulte Microbiología [12.4]).

12.2 Farmacodinamia

Electrofisiología cardíaca

El efecto de dosis de hasta 600 mg de glecaprevir (2 veces la dosis recomendada) con dosis de hasta 240 mg de pibrentasvir (2 veces la dosis recomendada) sobre el intervalo de QTc se evaluó en un estudio de QT exhaustivo con control activo (moxifloxacina 400 mg). A 20 veces las concentraciones terapéuticas de glecaprevir y 5 veces las de pibrentasvir, la combinación de glecaprevir y pibrentasvir no prolonga el intervalo de QTc en una medida clínicamente relevante.

12.3 Farmacocinética

Las propiedades farmacocinéticas de los componentes de MAVYRET en sujetos sanos se indican en la Tabla 6. Los parámetros farmacocinéticos en estado estable de glecaprevir y pibrentasvir en sujetos infectados por VHC sin cirrosis se incluyen en la Tabla 7.

Tabla 6. Propiedades farmacocinéticas de los componentes de MAVYRET en sujetos sanos

	Glecaprevir	Pibrentasvir
Absorción		
T _{máx} (h) ^a	5.0	5.0
Efecto de una comida (en comparación con el ayuno) ^b	↑ 83-163 %	↑ 40-53 %
Distribución		
% de unión a las proteínas plasmáticas humanas	97.5	>99.9
Relación sangre a plasma	0.57	0.62
Eliminación		
t _{1/2} (h)	6	13.
Metabolismo	secundario, CYP3A	Ninguno
Vía principal de excreción	biliar-fecal	biliar-fecal
% de la dosis excretada en la orina ^c	0.7	0
% de dosis excretada en las heces ^c	92.1	96.6

^a. Mediana de T_{máx} después de dosis únicas de glecaprevir y pibrentasvir en sujetos sanos.
^b. Media de exposiciones sistémicas con comidas con contenido graso de moderado a alto.
^c. Administración de dosis única de glecaprevir o pibrentasvir radiomarcado en estudios de equilibrio de masas.

Tabla 7. Parámetros farmacocinéticos en estado estable de glecaprevir y pibrentasvir después de la administración de MAVYRET en sujetos infectados por VHC sin cirrosis

Parámetro farmacocinético	Glecaprevir ^b	Pibrentasvir ^c
C _{máx} (ng/ml) ^a	597 (114)	110 (49)
AUC _{24,ss} (ng h/ml) ^a	4800 (122)	1430 (57)

^a Media geométrica (% CV) de C_{máx} y AUC_{24,ss} estimadas individuales
^b En comparación con los sujetos sanos, la C_{máx} del glecaprevir fue un 51 % más baja y el AUC_{24,ss} fue similar (10 % de diferencia) en sujetos infectados con el VHC sin cirrosis, respectivamente.
^c En comparación con los sujetos sanos, la C_{máx} y el AUC_{24,ss} del pibrentasvir fueron 63 % y 34 % más bajas, respectivamente, en sujetos infectados con el VHC sin cirrosis, respectivamente.

Poblaciones específicas

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la farmacocinética de MAVYRET en pacientes pediátricos.

Sujetos con deterioro renal

El AUC del glecaprevir y el pibrentasvir aumentó ≤56 % en sujetos no infectados con el VHC con deterioro renal leve, moderado, grave o terminal (tasa de filtración glomerular [glomerular filtration rate, TFG] estimada usando la Modificación de la dieta en la enfermedad renal) que no reciben diálisis, en comparación con los sujetos con una función renal normal. El AUC del glecaprevir y el pibrentasvir fue similar con y sin diálisis (≤18 % de diferencia) en sujetos no infectados con el VHC dependientes de diálisis. En sujetos infectados con el VHC, se observó un AUC 86 % más alta para el glecaprevir y 54 % más alta para el pibrentasvir en sujetos con enfermedad renal terminal, con o sin diálisis, en comparación con los sujetos con una función renal normal.

Sujetos con deterioro hepático

Después de la administración de MAVYRET en sujetos infectados con VHC con cirrosis compensada (Child-Pugh A), la exposición a glecaprevir fue aproximadamente 2 veces superior y la exposición de pibrentasvir fue similar a la de los sujetos infectados con VHC sin cirrosis.

A la dosis clínica, en comparación con los sujetos no infectados con el VHC con una función hepática normal, el AUC del glecaprevir fue un 100 % más alta en sujetos Child-Pugh B y aumentó a 11 veces en sujetos Child-Pugh B. El AUC del pibrentasvir fue un 26 % más alta en sujetos Child-Pugh B y 114 % más alta en sujetos Child-Pugh C.

Edad/sexo/raza/peso corporal

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética del glecaprevir o el pibrentasvir en función de la edad [18 a 88 años], el sexo, la raza/ el origen étnico o el peso corporal.

Estudios de interacciones farmacológicas

Se realizaron estudios de la interacción de glecaprevir/pibrentasvir con otros fármacos que pueden ser administrados en forma conjunta, como así también con algunos fármacos que se utilizan comúnmente como sonda para interacciones farmacocinéticas. Las Tablas 8 y 9 resumen los efectos farmacocinéticos cuando se coadministró glecaprevir/pibrentasvir con otros fármacos que mostraron cambios posiblemente relevantes desde el punto de vista clínico. No se esperan interacciones significativas cuando se coadministra MAVYRET con sustratos de CYP3A, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 o UGT1A4.

Tabla 8. Interacciones farmacológicas: cambios en los parámetros farmacocinéticos de glecaprevir (GLE) o pibrentasvir (PIB) en presencia del fármaco coadministrado

Fármaco administrado conjuntamente	Régimen del fármaco coadministrado (mg)	Régimen de GLE/PIB (mg)	N	DAA	Relación de valor central (IC del 90 %)		
					C _{máx}	AUC	C _{mín}
Atazanavir + ritonavir	300 + 100 una vez al día	300/120 una vez al día ^a	12	GLE	≥4.06 (3.15, 5.23)	≥6.53 (5.24, 8.14)	≥14.3 (9.85, 20.7)
				PIB	≥1.29 (1.15, 1.45)	≥1.64 (1.48, 1.82)	≥2.29 (1.95, 2.68)
Carbamazepina	200 dos veces al día	300/120 dosis única	10	GLE	0.33 (0.27, 0.41)	0.34 (0.28, 0.40)	--
				PIB	0.50 (0.42, 0.59)	0.49 (0.43, 0.55)	--
Ciclosporina	100 dosis única	300/120 una vez al día	12	GLE	1.30 (0.95, 1.78)	1.37 (1.13, 1.66)	1.34 (1.12, 1.60)
				PIB	↔	↔	1.26 (1.15, 1.37)
	400 dosis única	300/120 dosis única	11	GLE	4.51 (3.63, 6.05)	5.08 (4.11, 6.29)	--
				PIB	↔	1.93 (1.78, 2.09)	--
Darunavir + ritonavir	800 + 100 una vez al día	300/120 una vez al día	8	GLE	3.09 (2.26, 4.20)	4.97 (3.62, 6.84)	8.24 (4.40, 15.4)
				PIB	↔	↔	1.66 (1.25, 2.21)
Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabina/ tenofovir alafenamida	150/150/ 200/10 una vez al día	300/120 una vez al día	11	GLE	2.50 (2.08, 3.00)	3.05 (2.55, 3.64)	4.58 (3.15, 6.65)
				PIB	↔	1.57 (1.39, 1.76)	1.89 (1.63, 2.19)
Omeprazol	20 una vez al día	300/120 dosis única	9	GLE	0.78 (0.60, 1.00)	0.71 (0.58, 0.86)	--
				PIB	↔	↔	--
	40 una vez al día (1 hora antes de GLE/PIB)	300/120 dosis única	12	GLE	0.36 (0.21, 0.59)	0.49 (0.35, 0.68)	--
Rifampina	600 (primera dosis)	300/120 dosis única	12	GLE	6.52 (5.06, 8.41)	8.55 (7.01, 10.4)	--
				PIB	↔	↔	--
Lopinavir/ ritonavir	400/100 dos veces al día	300/120 una vez al día	9	GLE	0.14 (0.11, 0.19)	0.12 (0.09, 0.15)	--
				PIB	0.17 (0.14, 0.20)	0.13 (0.11, 0.15)	--

↔ = Ningún cambio (relación de valor central 0.80 a 1.25)
^a. Se informa el efecto de atazanavir y ritonavir sobre la primera dosis de glecaprevir y pibrentasvir.
^b. Efecto de la rifampina sobre el glecaprevir y el pibrentasvir 24 horas después de la dosis de rifampina final.

Tabla 9. Interacciones farmacológicas: Parámetros farmacocinéticos del fármaco coadministrado en presencia de la combinación de glecaprevir/pibrentasvir (GLE/PIB)

Fármaco administrado conjuntamente	Régimen del fármaco coadministrado (mg)	Régimen de GLE/PIB (mg)	N	Relación de valor central (IC del 90 %)		
				C _{máx}	AUC	C _{mín}
Abacavir	ABC/DTG/3TC 600/50/300 una vez al día	300/120 una vez al día	12	↔	↔	1.31 (1.05, 1.63)
Atorvastatina	10 una vez al día	400/120 una vez al día	11	22.0 (16.4, 29.6)	8.28 (6.06, 11.3)	--
Cafeína	100 dosis única	300/120 una vez al día	12	↔	1.35 (1.23, 1.48)	--
Dabigatrán	Dabigatrán etexilato 150 dosis única	300/120 una vez al día	11	2.05 (1.72, 2.44)	2.38 (2.11, 2.70)	--
Darunavir	DRV + RTV 800 + 100 una vez al día	300/120 una vez al día	12	1.30 (1.21, 1.40)	1.29 (1.18, 1.42)	↔
Ritonavir				2.03 (1.78, 2.32)	1.87 (1.74, 2.02)	↔
Dextrometorfano	Hidrobromuro de dextrometorfano 30 dosis única	300/120 una vez al día	12	0.70 (0.61, 0.81)	0.75 (0.66, 0.85)	--
Digoxina	0.5 dosis única	400/120 una vez al día	12	1.72 (1.45, 2.04)	1.48 (1.40, 1.57)	--
Etinil estradiol (EE) Norgestrel	EE/ norgestimato 35 µg/250 µg una vez al día	300/120 una vez al día	11	1.31 (1.24, 1.38)	1.28 (1.23, 1.32)	1.38 (1.25, 1.52)
				1.54 (1.34, 1.76)	1.63 (1.50, 1.76)	1.75 (1.62, 1.89)
				↔	1.44 (1.34, 1.54)	1.45 (1.33, 1.58)
Etinil estradiol Norgestrel	EE/levonorgestrel 20 µg/100 µg una vez al día	300/120 una vez al día	12	1.30 (1.18, 1.44)	1.40 (1.33, 1.48)	1.56 (1.41, 1.72)
				1.37 (1.23, 1.52)	1.68 (1.57, 1.80)	1.77 (1.58, 1.98)
Elvitegravir Tenofovir	EVG/COBI/FTC/ TAF 150/ 150/200/10 una vez al día	300/120 una vez al día	12	1.36 (1.24, 1.49)	1.47 (1.37, 1.57)	1.71 (1.50, 1.95)
				↔	↔	↔
Felodipina	2.5 dosis única	300/120 una vez al día	11	1.31 (1.05, 1.62)	1.31 (1.08, 1.58)	--
Losartán	50 dosis única	300/120 una vez al día	12	2.51 (2.00, 3.15)	1.56 (1.28, 1.89)	--
				2.18 (1.88, 2.53)	↔	--
Lovastatina	Lovastatina 10 una vez al día	300/120 una vez al día	12	↔	1.70 (1.40, 2.06)	--
				5.73 (4.65, 7.07)	4.10 (3.45, 4.87)	--
Midazolam	1 dosis única	300/120 una vez al día	12	↔	1.27 (1.11, 1.45)	--
Omeprazol	20 dosis única	300/120 una vez al día	12	0.57 (0.43, 0.75)	0.79 (0.70, 0.90)	--
Pravastatina	10 una vez al día	400/120 una vez al día	12	2.23 (1.87, 2.65)	2.30 (1.91, 2.76)	--
Raltegravir	400 dos veces al día	300/120 una vez al día	12	1.34 (0.89, 1.98)	1.47 (1.15, 1.87)	2.64 (1.42, 4.91)
Rilpivirina	25 una vez al día	300/120 una vez al día	12	2.05 (1.73, 2.43)	1.84 (1.72, 1.98)	1.77 (1.59, 1.96)
Rosuvastatina	5 una vez al día	400/120 una vez al día	11	5.62 (4.80, 6.59)	2.15 (1.88, 2.46)	--
Simvastatina	Simvastatina 5 una vez al día	300/120 una vez al día	12	1.99 (1.60, 2.48)	2.32 (1.93, 2.79)	--
				10.7 (7.88, 14.6)	4.48 (3.11, 6.46)	--

Fármaco administrado conjuntamente	Régimen del fármaco coadministrado (mg)	Régimen de GLE/PIB (mg)	N	Relación de valor central (IC del 90 %)		
				C _{máx}	AUC	C _{mín}
Sofosbuvir	Sofosbuvir 400 una vez al día	400/120 una vez al día	8	1.66 (1.23, 1.22)	2.25 (1.86, 2.72)	--
GS-331007				↔	↔	1.85 (1.67, 2.04)
Tacrolímús	1 dosis única	300/120 una vez al día	10	1.50 (1.24, 1.82)	1.45 (1.24, 1.70)	--
Tenofovir	EFV/FTC/TDF 300/200/300 una vez al día	300/120 una vez al día	12	↔	1.29 (1.23, 1.35)	1.38 (1.31, 1.46)
Valsartán	80 dosis única	300/120 una vez al día	12	1.36 (1.17, 1.58)	1.31 (1.16, 1.49)	--

↔ = Ningún cambio (relación de valor central 0.80 a 1.25)
3TC – lamivudina; ABC – abacavir; COBI – cobicistat; DRV – darunavir;
DTG – dolutegravir; EFV – efavirenz; EVG – elvitegravir; FTC – emtricitabina;
RTV – ritonavir; TAF – tenofovir alafenamida; TDF – fumarato de disoproxilo de tenofovir

12.4 Microbiología

Mecanismo de acción

Glecaprevir

El glecaprevir es un inhibidor de la proteasa NS3/4A para el VHC que es necesario para la división proteolítica de la poliproteína codificada del VHC (en formas maduras de las proteínas NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B) y es esencial para la replicación viral. En un ensayo de bioquímica, el glecaprevir inhibió la actividad proteolítica de las enzimas NS3/4A recombinantes de aislados clínicos de genotipos 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a y 6a de VHC con valores de IC₅₀ que van de 3.5 a 11.3 nM.

Pibrentasvir

El pibrentasvir es un inhibidor de la NS5A para el VHC, que es esencial para la replicación del ARN viral y el ensamblaje de viriones. El mecanismo de acción del pibrentasvir se ha caracterizado en función de la actividad antiviral en cultivos celulares y estudios de mapeo de resistencia al fármaco.

Actividad antiviral

En ensayos de réplica del VHC, el glecaprevir tuvo valores medios de EC₅₀ de 0.08-4.6 nM contra aislados de laboratorio y clínico de los subtipos 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 4d, 5a y 6a. El pibrentasvir tuvo valores medios de EC₅₀ de 0.5-4.3 nM contra aislados de laboratorio y clínico de los subtipos 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 4b, 4d, 5a, 6a, 6e y 6p.

Actividad antiviral de la combinación

Una evaluación de la combinación de glecaprevir y pibrentasvir no mostró ningún antagonismo en la actividad antiviral en los ensayos de cultivo celular de réplica del genotipo 1 del VHC.

Resistencia

En cultivo celular

La selección de réplicas de los genotipos 1a, 1b, 2a, 3a, 4a o 6a del VHC para susceptibilidad reducida al glecaprevir dio lugar a la aparición de sustituciones de aminoácidos más frecuentemente en las posiciones A156 o D/Q168 de la NS3. Las sustituciones individuales en la posición de aminoácidos A156 de la NS3 introducidas en las réplicas del VHC mediante mutagénesis dirigida provocaron las mayores reducciones (>100 veces) en la susceptibilidad al glecaprevir. Las sustituciones individuales en la posición D/Q168 de la NS3 tuvieron efectos diversos en la susceptibilidad al glecaprevir según el genotipo/subtipo de VHC y el cambio específico de aminoácidos, y las mayores reducciones (>30 veces) se observaron en los genotipos 1a (D168F/Y), 3a (Q168R) y 6a (D168A/G/H/V/Y). Las combinaciones de sustituciones Y56H más D/Q168 de la NS3 dieron lugar a mayores reducciones en la susceptibilidad al glecaprevir. Una sustitución Q80K de la NS3 en el genotipo 3a provocó una reducción 21 veces superior en la susceptibilidad al glecaprevir, mientras que las sustituciones Q80K en los genotipos 1a y 1b (incluido el genotipo 1a Q80K) no redujeron la susceptibilidad al glecaprevir. Las sustituciones de aminoácidos individuales asociadas a la resistencia a otros inhibidores de la proteasa de VHC en las posiciones 36, 43, 54, 55, 56, 155, 166 o 170 en la NS3 generalmente no redujeron la susceptibilidad al glecaprevir.

La selección de réplicas de los genotipos 1a, 2a o 3a de VHC para susceptibilidad reducida al pibrentasvir dio lugar a la aparición de sustituciones de aminoácidos en posiciones conocidas asociadas a resistencia al inhibidor de NS5A, que incluye Q30D/delección, Y93D/H/N o H58D +Y93H en las réplicas del genotipo 1a, F28S + M31I o P29S + K30G en las réplicas del genotipo 2a, y Y93H en las réplicas del genotipo 3a. La mayoría de las sustituciones de aminoácidos individuales asociadas a resistencia a otros inhibidores de la NS5A del VHC en las posiciones 24, 28, 30, 31, 58, 92 o 93 en NS5A no redujo la susceptibilidad al pibrentasvir. Las sustituciones de aminoácidos de la NS5A individuales que redujeron la susceptibilidad al pibrentasvir incluyen M28G o Q30D en una réplica del genotipo 1a (244 y 94 veces respectivamente) y la delección de P32 en una réplica del genotipo 1b (1,036 veces). Algunas combinaciones de dos o más sustituciones de aminoácidos asociadas a la resistencia a inhibidores de la NS5A pueden dar lugar a mayores reducciones en la susceptibilidad al pibrentasvir.

En estudios clínicos

Estudios en sujetos sin tratamiento previo y con tratamiento previo con peginterferón, ribavirina y/o sofosbuvir con o sin cirrosis

En análisis agrupados de sujetos sin tratamiento previo con IP de NS3/4A e inhibidores de la NS5A que recibieron MAVYRET™ (glecaprevir y pibrentasvir) durante 8, 12 o 16 semanas en estudios clínicos de fase 2 y 3, se realizaron análisis de resistencia emergente del tratamiento para 22 sujetos que experimentaron fracaso virológico (2 con infección por genotipo 1, 2 con genotipo 2, 18 con genotipo 3). Ningún sujeto con infección por genotipo 4, 5 o 6 del VHC experimentó fracaso virológico.

En los dos sujetos infectados por el genotipo 1 que experimentaron fracaso virológico, ambos sujetos tenían una infección por el subtipo 1a. Un sujeto tuvo las sustituciones emergentes del tratamiento A156V en la NS3, y Q30R, L31M y H58D en la NS5A (también se detectó Q30R y L31M a una frecuencia baja en el inicio). Un sujeto tuvo Q30R y H58D emergentes del tratamiento (mientras se observó Y93N en el inicio y después del tratamiento) en la NS5A.

De los dos sujetos infectados por el genotipo 2 que experimentaron fracaso virológico, ambos sujetos tenían una infección de subtipo 2a, y no se observó ninguna sustitución emergente del tratamiento en la NS3 o la NS5A.

En los 18 sujetos infectados por el genotipo 3 que experimentaron fracaso virológico, se observaron las sustituciones de NS3 emergentes del tratamiento Y56H/N, Q80K/R, A156G o Q168L/R en 11 sujetos. Se observó A166S o Q168R en el inicio y después del tratamiento en 5 sujetos. Se observaron sustituciones de NS5A emergentes del tratamiento M28G, A30G/K, L31F, P58T o Y93H en 16 sujetos, y 13 sujetos tuvieron A30K (n = 9) o Y93H (n = 5) en el inicio o después del tratamiento.

Estudios con sujetos con o sin cirrosis que recibieron tratamiento previo con inhibidores de la proteasa NS3/4A e inhibidores de la NS5A

Se realizaron análisis de resistencia emergente del tratamiento para 11 sujetos infectados por el genotipo 1 del VHC (10 genotipo 1a, 1 genotipo 1b) con tratamiento previo con IP de la NS3/4A e inhibidores de la NS5A que experimentaron fracaso virológico con MAVYRET con o sin ribavirina en el estudio MAGELLAN-1. Se observaron las sustituciones de NS3 emergentes del tratamiento V36A/M, Y56H, R155K/T, A156G/T/V o D168A/T en el 73 % (8/11) de los sujetos. Nueve de 10 sujetos (90 %, sin incluir un sujeto con datos de NS5A faltantes al momento de la insuficiencia) tuvieron las sustituciones de la NS5A emergentes del tratamiento M28A/G (o L28M para el genotipo 1b), P29Q/R, Q30K/R, H58D o Y93H/N. Los 11 sujetos también tenían sustituciones asociadas a resistencia al inhibidor de la NS5A detectadas en el inicio, y 7/11 tenían sustituciones asociadas a la resistencia al IP de la NS3 detectadas en el inicio (consulte Resistencia cruzada para conocer el efecto de las sustituciones asociadas a la resistencia al inicio sobre la respuesta al tratamiento en pacientes con tratamiento previo con IP de la NS3/4A o inhibidor de la NS5A).

Efecto de los polimorfismos aminoácidos del VHC iniciales sobre la respuesta al tratamiento (sujetos sin tratamiento previo con IP de la NS3/4A e inhibidor de la NS5A)

Se realizó un análisis agrupado de sujetos sin tratamiento previo con IP de la NS3/4A e inhibidor de la NS5A que recibieron MAVYRET en los estudios clínicos de fase 2 y fase 3 para identificar los subtipos de VHC representados y explorar la asociación entre los polimorfismos aminoácidos iniciales y el desenlace del tratamiento. Los polimorfismos iniciales relacionados con una secuencia de referencia específica para el subtipo en las posiciones de aminoácidos asociadas a resistencia 155, 156 y 168 en la NS3, y 24, 28, 30, 31, 58, 92 y 93 en la NS5A se evaluaron en un umbral de detección del 15 % mediante secuenciación de última generación. En los sujetos que recibieron MAVYRET durante 8, 12 o 16 semanas, se detectaron polimorfismos iniciales en la NS3 en 1 % (9/845), 1 % (3/398), 2 % (10/613), 1 % (2/164), 42 % (13/31) y 3 % (1/34) de los sujetos con infección por los genotipos 1, 2, 3, 4, 5 y 6 del VHC, respectivamente. No se detectaron polimorfismos iniciales en la posición 156 de aminoácidos de la NS3 en ninguno de los genotipos. Se detectaron polimorfismos iniciales en la NS5A en 27 % (225/841), 80 % (331/415), 22 % (136/615), 50 % (80/161), 13 % (4/31) y 54 % (20/37) de los sujetos con infección por los genotipos 1, 2, 3, 4, 5 y 6 del VHC, respectivamente.

Genotipo 1, 2, 4, 5 y 6: los polimorfismos del VHC iniciales en los genotipos 1, 2, 4, 5 y 6 no tuvieron impacto alguno sobre el desenlace del tratamiento.

Genotipo 3: en sujetos infectados por el genotipo 3 sin tratamiento previo, sin cirrosis, que recibieron MAVYRET durante 8 semanas, se detectó un polimorfismo A30K de la NS5A en el 10 % (18/181) de los sujetos, de los cuales el 78 % (14/18) alcanzaron SVR12. Hay datos insuficientes disponibles para caracterizar el impacto del polimorfismo A30K en los sujetos infectados por el genotipo 3 con cirrosis (n = 1, SVR12) o sin tratamiento previo (n = 1, recaída) que recibieron los regímenes recomendados de MAVYRET. Todos los sujetos infectados por el genotipo 3 (100 %, 16/16) con Y93H en la NS5A en el inicio que recibieron los regímenes recomendados de MAVYRET alcanzaron SVR12.

Resistencia cruzada

En función de los patrones de resistencia observados en los estudios de réplica de cultivo celular y los sujetos infectados con VHC, es posible la resistencia cruzada entre glecaprevir y otros IP de la NS3/4A del VHC y entre el pibrentasvir y otros inhibidores de la NS5A del VHC. No se espera resistencia cruzada entre MAVYRET y sofosbuvir, interferón pegilado o ribavirina.

En el estudio MAGELLAN-1, sujetos infectados por el genotipo 1 del VHC que habían experimentado un fracaso del tratamiento previo con inhibidores de la proteasa de NS3/4A y/o de NS5A fueron tratados con MAVYRET durante 12 o 16 semanas. Las secuencias iniciales se analizaron mediante secuenciación de última generación con un umbral de detección del 15 %.

De 23 sujetos con tratamiento previo con IP de la NS3/4A/sujetos sin tratamiento previo con inhibidor de la NS5A que recibieron MAVYRET durante 12 semanas en MAGELLAN-1 (exceptuando 2 sujetos sin fracaso virológico), 2 sujetos tenían sustituciones R155K o D168E/V de la NS3 iniciales; los 23 sujetos alcanzaron SVR12. De los sujetos con tratamiento previo con inhibidor de NS5A/sin tratamiento previo con IP que recibieron MAVYRET durante 16 semanas, se detectaron sustituciones asociadas a resistencia en la NS5A iniciales (R30Q [n = 1], Y93H/N [n = 5], M28A+Q30R [n = 1], Q30H+Y93H [n = 1], Q30R+L31M [n = 2], L31M+H58P [n = 1]), en el 73 % (11/15) de los sujetos con datos disponibles, de los cuales el 91 % (10/11) alcanzaron SVR12. El sujeto sin SVR12 experimentó un fracaso virológico durante el tratamiento y tenía una infección por genotipo 1a con sustituciones Q30R y L31M de la NS5A.

Persistencia de las sustituciones asociadas con la resistencia

No hay datos disponibles sobre la persistencia de las sustituciones asociadas a la resistencia al glecaprevir y al pibrentasvir. En pacientes tratados con otros inhibidores de la NS5A, se han detectado sustituciones de la NS5A asociadas a la resistencia que persistieron durante más de 1 año. En pacientes tratados con otros IP de la NS3/4A, se ha observado que las poblaciones virales con sustituciones asociadas a resistencia en la NS3 han disminuido en algunos pacientes hasta las semanas 24 y 48 posteriores al tratamiento inclusive. No se conoce el impacto clínico a largo plazo de la aparición o persistencia de virus que contienen sustituciones asociadas con la resistencia al glecaprevir o al pibrentasvir.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagenénesis, deterioro de la fertilidad

Carcinogénesis y mutagenénesis

El glecaprevir y el pibrentasvir no fueron genotóxicos en una batería de análisis *in vitro* o *in vivo*, que incluyeron mutagenicidad bacteriana, aberración cromosómica usando linfocitos de sangre periférica humana y análisis del micronúcleo de roedores *in vivo*.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con glecaprevir y pibrentasvir.

Deterioro de la fertilidad

No se observaron efectos sobre el apareamiento, la fertilidad femenina o masculina o el desarrollo embrionario temprano en roedores con dosis hasta la más alta evaluada. Las exposiciones sistémicas (AUC) al glecaprevir y pibrentasvir fueron aproximadamente 63 y 102 veces más altas, respectivamente, que la exposición en seres humanos a la dosis recomendada.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Descripción de los ensayos clínicos

La Tabla 10 resume los ensayos clínicos realizados para respaldar la efectividad de MAVYRET en sujetos con infección por los genotipos 1, 2, 3, 4, 5 o 6 del VHC y enfermedad hepática compensada (que incluye cirrosis de Child-Pugh A) según antecedentes de tratamiento y estado de cirrosis.

Tabla 10. Ensayos clínicos realizados con MAVYRET en adultos con infección por los genotipos 1, 2, 3, 4, 5 o 6 del VHC y enfermedad hepática compensada

Genotipo (GT)	Ensayo clínico	Duración del tratamiento*
Sujetos TN y PRS-TE sin cirrosis		
GT1	ENDURANCE-1	MAVYRET durante 8 (n = 351) o 12 semanas (n = 352)
GT2	SURVEYOR-2	MAVYRET durante 8 semanas (n = 197)
GT3	ENDURANCE-3	MAVYRET durante 8 (n = 157) o 12 semanas (n = 233) sofosbuvir + daclatasvir durante 12 semanas (n = 115)
	SURVEYOR-2	MAVYRET durante 16 (PRS-TE únicamente) semanas (n = 22)
GT4, 5, 6	ENDURANCE-4	MAVYRET durante 12 semanas (n = 26, GT5; n = 19, GT6)
	SURVEYOR-1	MAVYRET durante 12 semanas (n = 1, GT5; n = 11, GT6)
	SURVEYOR-2	MAVYRET durante 8 semanas (n = 46, GT4; n = 2, GT5; n = 10 GT6)
Sujetos TN y PRS-TE con cirrosis compensada		
GT1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION-1	MAVYRET durante 12 semanas (n = 146)
GT3	SURVEYOR-2	MAVYRET durante 12 semanas (TN únicamente) (n = 40) o 16 semanas (PRS-TE únicamente) (n = 47)
Sujetos con CKD en etapa 4 y 5 sin cirrosis o con cirrosis compensada		
GT1-6	EXPEDITION-4	MAVYRET durante 12 semanas (n = 104)
Sujetos con tratamiento previo con IP o con inhibidor de la NS5A sin cirrosis o con cirrosis compensada		
GT1	MAGELLAN-1	MAVYRET durante 12 (n = 25) o 16 semanas (n = 17)

TN = sin tratamiento previo; IP = inhibidor de la proteasa; CKD = enfermedad renal crónica

PRS-TE = definido como experiencia con tratamiento previo con regímenes que contienen interferón, interferón pegilado, ribavirina y/o sofosbuvir, pero sin experiencia de tratamiento previo con un IP de la NS3/4A de VHC o con un inhibidor de la NS5A.

* Las duraciones del tratamiento para algunos grupos de ensayo que se muestran en esta tabla no reflejan la dosificación recomendada para los genotipos respectivos, los antecedentes de tratamiento previo y/o el estado de cirrosis. Para ver la dosificación recomendada en adultos (*consulte Dosis y administración [2.2]*).

Los valores de ARN del VHC en suero se midieron durante los ensayos clínicos usando la prueba de VHC COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman de Roche (versión 2.0) con un límite inferior de cuantificación (lower limit of quantification, LLOQ) de 15 UI/ml (a excepción de SURVEYOR-1 y SURVEYOR-2 que usaron el ensayo de transcriptasa inversa-PCR [reverse transcriptase-PCR, RT-PCR] en tiempo real COBAS TaqMan de Roche v. 2.0 con un LLOQ de 25 UI/ml). El criterio de valoración primario en todos los ensayos clínicos fue una respuesta virológica sostenida (SVR12), definida como ARN de VHC inferior al LLOQ 12 semanas después del fin del tratamiento. Una recaída se definió como ARN de VHC \geq LLOQ después de la respuesta de fin de tratamiento en los sujetos que completaron el tratamiento. Los sujetos con datos de ARN de VHC faltantes, como aquellos que interrumpieron su participación debido a un evento adverso, retiro del sujeto o pérdida para el seguimiento fueron contabilizados como fracasos de SVR12.

Características demográficas e iniciales de los ensayos clínicos en adultos sin tratamiento previo o con tratamiento previo con peginterferón, ribavirina y/o sofosbuvir (PRS) sin cirrosis o con cirrosis compensada (Child-Pugh A)

De los 2,152 sujetos tratados sin cirrosis o con cirrosis compensada, sin tratamiento previo o con tratamiento previo con una combinación de interferón, peginterferón, ribavirina y/o sofosbuvir (PRS), exceptuando EXPEDITION-4 y MAGELLAN-1, la mediana de edad fue de 54 años (rango: 19 a 88); el 73 % no había recibido tratamiento previo, el 27 % había recibido tratamiento previo con PRS; el 39 % tenía el genotipo 1 del VHC; el 21 % tenía el genotipo 2 del VHC; el 29 % tenía el genotipo 3 del VHC; el 7 % tenía el genotipo 4 del VHC; el 4 % tenía los genotipos 5 a 6 de VHC; el 13 % eran \geq 65 años; el 54 % eran hombres; el 5 % eran negros; el 12 % tenían cirrosis; el 20 % tenían un índice de masa corporal de al menos 30 kg por m²; y la mediana del nivel de ARN del VHC inicial fue de 6.2 log₁₀ UI/ml.

14.2 Adultos sin tratamiento previo o con tratamiento previo con PRS, con infección por los genotipos 1, 2, 4, 5 o 6 del VHC sin cirrosis

La eficacia de MAVYRET en sujetos sin tratamiento previo o con tratamiento previo con combinaciones de peginterferón, ribavirina y/o sofosbuvir (PRS) con infección crónica por VHC de los genotipos 1, 2, 4, 5 o 6 sin cirrosis se estudió en cuatro ensayos de 8 o 12 semanas de duración: ENDURANCE-1, ENDURANCE-4, SURVEYOR-1 (Parte 2) y SURVEYOR-2 (Parte 2 y Parte 4).

ENDURANCE-1 fue un ensayo aleatorizado (1:1), abierto, multinacional, que comparó la eficacia de 8 semanas de tratamiento con MAVYRET frente a 12 semanas de tratamiento en sujetos sin cirrosis con infección por genotipo 1 con o sin coinfección por VIH-1 (n = 33 coinfectados). La Tabla 11 presenta la SVR12 en sujetos infectados por el genotipo 1 tratados con MAVYRET para el grupo de tratamiento de 8 semanas. Debido a la eficacia numéricamente similar, MAVYRET se recomienda durante 8 semanas para sujetos con genotipo 1 sin tratamiento previo y con tratamiento previo con PRS sin cirrosis, en lugar de 12 semanas (*consulte Dosis y administración [2.2]*).

Tabla 11. ENDURANCE-1: eficacia en sujetos sin tratamiento previo y con tratamiento previo con PRS, con infección por genotipo 1 del VHC y sin cirrosis

	Genotipo 1 MAVYRET 8 semanas (N = 351)
SVR12	99 % (348/351)
Resultado para los sujetos sin SVR12	
FV durante el tratamiento	<1 % (1/351)
Recaída	0/349
Otro*	<1 % (2/351)
FV = fracaso virológico	
* Incluye sujetos que interrumpieron su participación debido a un evento adverso, pérdida para el seguimiento o retiro del sujeto.	

Para facilitar su visualización, los datos de SVR12 de los ensayos abiertos SURVEYOR-2 (Partes 2 y 4), ENDURANCE-4 y SURVEYOR-1 (Parte 2) se agrupan por genotipo, según corresponde, en la Tabla 12.

Tabla 12. SURVEYOR-2 (Parte 2 y Parte 4), ENDURANCE-4 y SURVEYOR-1 (Parte 2): eficacia en adultos sin tratamiento previo o con tratamiento previo con PRS, con infección por genotipo 2, 4, 5 o 6 sin cirrosis

	SURVEYOR-2 MAVYRET 8 semanas				ENDURANCE-4 y SURVEYOR-1 MAVYRET 12 semanas	
	GT2 N = 197	GT4 N = 46	GT5 N = 2	GT6 N = 10	GT5 N = 27	GT6 N = 30
SVR 12	98 % (193/197)	93 % (43/46)	100 % (2/2)	100 % (10/10)	100 % (27/27)	100 % (30/30)
Resultado para los sujetos sin SVR12						
FV durante el tratamiento	0/197	0/46	0/2	0/10	0/27	0/30
Recaída	1 % (2/195)	0/45	0/2	0/10	0/26	0/29
Otro*	1 % (2/197)	7 % (3/46)	0/2	0/10	0/27	0/30

GT = genotipo; FV = fracaso virológico
* Incluye sujetos que interrumpieron su participación debido a un evento adverso, pérdida para el seguimiento o retiro del sujeto.

14.3 Adultos sin tratamiento previo o con tratamiento previo con PRS, con infección por genotipo 1, 2, 4, 5 o 6 del VHC con cirrosis compensada

La eficacia de MAVYRET™ (glecaprevir y pibrentasvir) en sujetos sin tratamiento previo o con tratamiento previo con combinaciones de peginterferón, ribavirina y/o sofosbuvir (PRS) con infección crónica por genotipo 1, 2, 4, 5 o 6 del virus de la hepatitis C con cirrosis compensada (Child-Pugh A) se estudió en el ensayo de un solo grupo, abierto, EXPEDITION-1, que incluyó 146 sujetos tratados con MAVYRET durante 12 semanas.

Tabla 13. EXPEDITION-1: eficacia en adultos sin tratamiento previo o con tratamiento previo con PRS, con infección por genotipo 1, 2, 4, 5 o 6 del VHC con cirrosis compensada

	MAVYRET 12 semanas (N = 146)					
	Total (todos los GT) (N = 146)	GT1 (N = 90)	GT2 (N = 31)	GT4 (N = 16)	GT5 (N = 2)	GT6 (N = 7)
SVR12	99 % (145/146)	99 % (89/90)	100 % (31/31)	100 % (16/16)	100 % (2/2)	100 % (7/7)
Resultado para los sujetos sin SVR12						
FV durante el tratamiento	0/146	0/90	0/31	0/16	0/2	0/7
Recaída	<1 % (1/144)	1 % (1/88)	0/31	0/16	0/2	0/7

GT = genotipo; FV = fracaso virológico

14.4 Adultos sin tratamiento previo o con tratamiento previo con PRS, con infección por el genotipo 3 del VHC sin cirrosis o con cirrosis compensada

La eficacia de MAVYRET en sujetos sin cirrosis o con cirrosis compensada, sin tratamiento previo o con tratamiento previo con combinaciones de peginterferón, ribavirina y/o sofosbuvir (PRS) con infección crónica por el genotipo 3 del VHC se estudió en ENDURANCE-3 y SURVEYOR-2, Parte 3.

ENDURANCE-3 fue un ensayo parcialmente aleatorizado, abierto, con control activo, en sujetos sin tratamiento previo. Los sujetos fueron aleatorizados (2:1) para recibir MAVYRET durante 12 semanas o la combinación de sofosbuvir y daclatasvir durante 12 semanas; posteriormente, el ensayo incluyó un grupo sin aleatorización con MAVYRET durante 8 semanas. Los datos de SVR12 se resumen en la Tabla 14. Debido a una eficacia numéricamente similar, MAVYRET se recomendó durante 8 semanas para sujetos con genotipo 3 sin tratamiento previo sin cirrosis, en lugar de 12 semanas (*consulte Dosis y administración [2.2]*).

Tabla 14. ENDURANCE-3: eficacia en sujetos infectados por el genotipo 3 del VHC sin cirrosis, sin tratamiento previo

	MAVYRET ¹ 8 semanas (N = 157)	MAVYRET 12 semanas* (N = 233)	DCV + SOF 12 semanas (N = 115)
SVR12	94.9 % (149/157)	95.3 % (222/233)*	96.5 % (111/115)
Resultado para los sujetos sin SVR12			
FV durante el tratamiento	1 % (1/157)	<1 % (1/233)	0/115
Recaída	3 % (5/150)	1 % (3/222)	1 % (1/114)
Otro ²	1 % (2/157)	3 % (7/233)	3 % (3/115)

	MAVYRET ¹ 8 semanas (N = 157)	MAVYRET 12 semanas* (N = 233)	DCV + SOF 12 semanas (N = 115)
FV = fracaso virológico ¹ MAVYRET durante 8 semanas fue un grupo de tratamiento sin aleatorización. ² Incluye sujetos que interrumpieron su participación debido a un evento adverso, pérdida para el seguimiento o retiro del sujeto. * Los datos para el tratamiento de 12 semanas con MAVYRET se muestran para reflejar el diseño aleatorizado original del estudio. La diferencia de tratamiento (intervalo de confianza del 95 %) fue del -1.2 % (-5.6, 3.1) entre los grupos aleatorizados de MAVYRET durante 12 semanas y DCV + SOF durante 12 semanas.			

SURVEYOR-2, Parte 3, fue un ensayo abierto que aleatorizó a pacientes con tratamiento previo con PRS con una infección por genotipo 3 sin cirrosis para recibir 12 o 16 semanas de tratamiento. Asimismo, el ensayo evaluó la eficacia de MAVYRET en sujetos infectados por el genotipo 3 con cirrosis compensada en dos grupos de tratamiento dedicados que tuvieron 12 semanas (solo sin tratamiento previo) y 16 semanas (solo con tratamiento previo con PRS) de duración. En los sujetos con tratamiento previo con PRS tratados con MAVYRET durante 16 semanas, el 49 % (34/69) había experimentado el fracaso de un régimen previo con sofosbuvir.

Tabla 15. SURVEYOR-2, Parte 3: eficacia en adultos sin tratamiento previo o con tratamiento previo con PRS, con infección por genotipo 3 del VHC sin cirrosis o con cirrosis compensada

	Sin tratamiento previo con cirrosis compensada	Con tratamiento previo con PRS sin cirrosis o con cirrosis compensada
	MAVYRET 12 semanas (N = 40)	MAVYRET 16 semanas (N = 69)
SVR12	98 % (39/40)	96 % (66/69)
Resultado para los sujetos sin SVR12		
FV durante el tratamiento	0/40	1 % (1/69)
Recaída	0/39	3 % (2/68)
Otro*	3 % (1/40)	0/69
SVR12 por estado de cirrosis		
Sin cirrosis	NC	95 % (21/22)
Con cirrosis compensada	98 % (39/40)	96 % (45/47)

FV = fracaso virológico
* Incluye sujetos que interrumpieron su participación debido a un evento adverso, pérdida para el seguimiento o retiro del sujeto.

14.5 Adultos sin tratamiento previo y con tratamiento previo con PRS, con CKD en etapa 4 y 5 e infección por VHC crónica sin cirrosis o con cirrosis compensada

EXPEDITION-4 fue un ensayo abierto, de un solo grupo, multicéntrico, para evaluar la seguridad y eficacia en sujetos con deterioro renal grave (CKD en etapa 4 y 5) con enfermedad hepática compensada (con y sin cirrosis Child-Pugh A). Hubo 104 sujetos inscritos; el 82 % recibía hemodiálisis, y el 53 %, 15 %, 11 %, 19 %, 1 % y 1 % estaba infectado por los genotipos 1, 2, 3, 4, 5 y 6 de VHC, respectivamente. En general, el 19 % de los sujetos tenía cirrosis compensada y el 81 % de los sujetos no tenían cirrosis; el 58 % y el 42 % de los sujetos no habían recibido tratamiento previo y habían recibido tratamiento previo con PRS, respectivamente. La tasa de SVR12 general fue del 98 %, y ningún sujeto experimentó fracaso virológico. La presencia de deterioro renal no afectó la eficacia; no se requirieron ajustes de la dosis durante el ensayo.

14.6 Adultos con tratamiento previo con inhibidor de NS5A o inhibidor de la proteasa (IP) de la NS3/4A sin cirrosis o con cirrosis compensada

MAGELLAN-1 fue un ensayo aleatorizado, de múltiples partes, abierto, en 141 sujetos infectados por el genotipo 1 o 4 que habían experimentado el fracaso de un régimen previo con un inhibidor de la NS5A y/o IP de la NS3/4A. La Parte 1 (n = 50) fue un ensayo aleatorizado que exploró 12 semanas de glecaprevir 200 mg y pibrentasvir 80 mg, glecaprevir 300 mg y pibrentasvir 120 mg, con y sin ribavirina (solo los datos de glecaprevir 300 mg más pibrentasvir 120 mg sin ribavirina se incluyen en estos análisis). La Parte 2 (n = 91) aleatorizó sujetos infectados por el genotipo 1 o 4 sin cirrosis o con cirrosis compensada a 12 o 16 semanas de tratamiento con MAVYRET.

De los 42 sujetos infectados por el genotipo 1 tratados en las Partes 1 y 2, que habían recibido tratamiento previo únicamente con un inhibidor de la NS5A (y fueron tratados durante 16 semanas), o que habían recibido tratamiento previo únicamente con IP de la NS3/4A (y fueron tratados durante 12 semanas), la mediana de edad fue de 58 años (rango: 34 a 70); el 40 % de los sujetos había recibido tratamiento previo únicamente para la NS5A y el 60 % había recibido tratamiento previo únicamente con IP; el 24 % tenía cirrosis; el 19 % tenía ≥65 años, el 69 % era de sexo masculino; el 26 % era negro; el 43 % tenía un índice de masa corporal ≥30 kg/m²; el 67 % tenía niveles de ARN del VHC de al menos 1.000.000 UI por ml; el 79 % tenía una infección de subtipo 1b, el 17 % tenía una infección de subtipo 1b y el 5 % tenía una infección sin 1a/1b.

Debido a las altas tasas de fracaso virológico y la resistencia al fármaco emergente del tratamiento, los datos no respaldan el etiquetado para el tratamiento de pacientes infectados por el genotipo 1 del VHC que han recibido tratamiento previo con un IP de la NS3/4A y también un inhibidor de NS5A.

Tabla 16. MAGELLAN-1: eficacia en adultos infectados por el genotipo 1 de VHC con tratamiento previo con IP de la NS3/4A o inhibidor de la NS5A, sin cirrosis o con cirrosis compensada

	Tratamiento previo con IP ¹ (sin tratamiento previo con inhibidor de la NS5A)	Tratamiento previo con inhibidor de la NS5A ² (sin tratamiento previo con IP)
	MAVYRET 12 semanas (N = 25)	MAVYRET 16 semanas (N = 17)
SVR12	92 % (23/25)	94 % (16/17)
Resultado para los sujetos sin SVR		
Fracaso virológico durante el tratamiento	0/25	6 % (1/17)
Recaída	0/25	0/16
Otro ³	8 % (2/25)	0/17

PI = inhibidor de la proteasa
¹ Incluye sujetos que fueron tratados con un régimen que contenía un IP de la NS3/4A (simeprevir con sofosbuvir, o simeprevir, boceprevir o telaprevir con interferón pegilado y ribavirina) y sin tratamiento previo con un inhibidor de la NS5A.
² Incluye sujetos que habían sido tratados con un régimen que contenía un inhibidor de la NS5A (ledipasvir con sofosbuvir o daclatasvir con interferón pegilado y ribavirina) y sin tratamiento previo con un IP de la NS3/4A.
³ Incluye sujetos que interrumpieron su participación debido a un evento adverso, pérdida para el seguimiento o retiro del sujeto.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

MAVYRET se entrega en una caja para 4 semanas (mensual) u 8 semanas. Cada caja semanal contiene siete estuches de dosis diarias. Cada caja mensual contiene cuatro cajas semanales. Cada caja para 8 semanas contiene 2 cajas mensuales. Cada estuche de dosis diaria a prueba de niños contiene tres tabletas de 100 mg/40 mg de glecaprevir/pibrentasvir. Las tabletas de MAVYRET son de color rosa, recubiertas, de forma oblonga biconvexa y tienen "NXT" grabado en uno de los lados.

- Los números de NDC son:
- Caja de 4 semanas: 0074-2625-28
 - Caja de 8 semanas: 0074-2625-56

Almacenar a 30 °C (86 °F) o menos.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

Aconseje al paciente que lea el prospecto para pacientes aprobado por la FDA (Información para el paciente).

Riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B en pacientes coinfectados con VHC y VHB

Informe a los pacientes que puede producirse una reactivación del VHB en pacientes coinfectados con VHB durante o después del tratamiento de una infección por VHC. Aconseje a los pacientes que informen a su médico si tienen antecedentes de infección por virus de la hepatitis B (consulte *Advertencias y precauciones [5.1]*).

Interacciones farmacológicas

Informe a los pacientes que MAVYRET puede interactuar con algunos fármacos; por consiguiente, se debe aconsejar a los pacientes que informen a su médico sobre el uso de cualquier medicamento, tanto de venta con receta como de venta libre, o productos a base de hierbas (consulte *Contraindicaciones [4], Advertencias y precauciones [5.2] e Interacciones farmacológicas [7]*).

Administración

Aconseje a los pacientes que tomen la dosis recomendada de MAVYRET (tres tabletas) una vez al día con alimentos según las indicaciones. Informe a los pacientes que es importante no olvidar o saltarse dosis y tomar MAVYRET durante el tiempo recomendado por el médico (consulte *Dosis y administración [2.2]*).

- Si olvida tomar una dosis y:
- Pasaron menos de 18 horas desde la hora habitual a la que debería haberse tomado MAVYRET, aconseje al paciente que tome la dosis lo antes posible y luego tome la siguiente dosis en el horario habitual.
 - Pasaron más de 18 horas desde la hora habitual a la que debería haberse tomado MAVYRET, aconseje al paciente que no tome la dosis omitida y tome la siguiente dosis en el horario habitual.

Fabricado por AbbVie Inc., North Chicago, IL 60064.
 MAVYRET es una marca comercial de AbbVie Inc.
 © 2017 AbbVie Inc. Todos los derechos reservados.
 Ref.: 03-B632

46A-1934922 **VERSIÓN MAESTRA EN INGLÉS**

46A-1938128 **VERSIÓN MAESTRA EN ESPAÑOL**

Información para el paciente MAVYRET™
 (glecaprevir y pibrentasvir)
 en tabletas

¿Cuál es la información más importante que debo saber acerca de MAVYRET? MAVYRET puede provocar efectos secundarios graves, entre ellos los siguientes: Reactivación del virus de la hepatitis

B. Antes de comenzar el tratamiento con MAVYRET, su médico le hará análisis de sangre para verificar si hay infección por el virus de la hepatitis B. Si alguna vez ha estado infectado con el virus de la hepatitis B, el virus de la hepatitis B podría activarse de nuevo durante o después del tratamiento del virus de la hepatitis C con MAVYRET. La activación del virus de la hepatitis B de nuevo (denominada reactivación) puede ocasionar problemas de hígado graves que incluyen la insuficiencia hepática y la muerte. Su médico lo monitoreará si está en riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B durante el tratamiento y después de que deje de usar MAVYRET.

Para obtener más información sobre efectos secundarios, consulte la sección a continuación "¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de MAVYRET?".

¿Qué es MAVYRET?

- MAVYRET es un medicamento de venta con receta que se usa para el tratamiento de adultos con infección crónica (que dura mucho tiempo) por el genotipo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 del virus de la hepatitis C (VHC) sin cirrosis o con cirrosis compensada. MAVYRET contiene dos medicinas: glecaprevir y pibrentasvir. Se desconoce si MAVYRET es seguro y efectivo en niños menores de 18 años.

No tome MAVYRET si:

- Tiene determinados problemas de hígado.
- También toma cualquiera de los medicamentos siguientes:
 - Atazanavir (EVÓTAZ®, REYATAZ®).
 - Rifampina (RIFADIN®, RIFAMATE®, RIFATER®, RIMACTANE®).

Antes de tomar MAVYRET, informe a su médico acerca de todas sus enfermedades, lo que incluye lo siguiente:

- Si ha tenido alguna vez una infección por el virus de la hepatitis B.
- Si tiene problemas de hígado además de la infección por el virus de la hepatitis C.
- Si está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si MAVYRET le causará daño a su bebé en gestación.
- Está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si MAVYRET pasa a la leche materna. Hable con su médico sobre la mejor manera de alimentar a su bebé si toma MAVYRET.

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que toma, incluidos los de venta con receta y de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas.

MAVYRET y otros medicamentos pueden afectarse mutuamente. Esto puede hacer que tenga exceso o insuficiencia de MAVYRET u otros medicamentos en el cuerpo. Esto puede afectar la forma en que MAVYRET o los otros medicamentos actúan, o puede ocasionar efectos secundarios.

Mantenga una lista de sus medicamentos para mostrársela a su médico y a su farmacéutico.

- Puede pedirle a su médico o a su farmacéutico una lista de los medicamentos que interactúan con MAVYRET.
- **No comience a tomar un nuevo medicamento sin consultar a su médico.** Su médico puede informarle si es seguro tomar MAVYRET con otros medicamentos.

¿Cómo debo tomar MAVYRET?

- Tome MAVYRET exactamente como se lo indique su médico. No cambie su dosis a menos que su médico le indique que la cambie.
- No deje de tomar MAVYRET sin hablar antes con su médico.
- Tome 3 tabletas de MAVYRET a la vez cada día.
- Tome MAVYRET con alimentos.
- Es importante que no se olvide de las dosis de MAVYRET durante el tratamiento ni las omita.
- Si omite una dosis de MAVYRET y pasaron:
 - Menos de 18 horas desde el momento en que habitualmente toma MAVYRET, tome la dosis omitida junto con alimentos lo antes posible. Luego tome su siguiente dosis en el horario habitual.
 - Más de 18 horas desde el momento en que habitualmente toma MAVYRET, no tome la dosis omitida. Tome la dosis siguiente de forma habitual con alimentos.

Si toma demasiado MAVYRET, llame a su médico o acuda a la sala de emergencias del hospital más cercano inmediatamente.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de MAVYRET?

MAVYRET puede provocar efectos secundarios graves, entre ellos los siguientes:

- **Reactivación del virus de la hepatitis B.** Consulte "¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de MAVYRET?".

Los efectos secundarios más frecuentes de MAVYRET incluyen dolor de cabeza y cansancio. Estos no son todos los efectos secundarios posibles de MAVYRET.

Llame a su médico para recibir asesoramiento médico acerca de los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios a la FDA llamando al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo almacenar MAVYRET?

- Almacene MAVYRET a 86 °F (30 °C) como máximo.
- Conserve MAVYRET en su blíster original hasta que esté listo para tomarlo.

Mantenga MAVYRET y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de MAVYRET

A veces, se recetan medicamentos para otros fines que no son los detallados en un folleto informativo para el paciente. No use MAVYRET para una afección para la que no fue recetado. No comparta MAVYRET con otras personas, aunque estas tengan los mismos síntomas que usted. Puede causarles daño. Puede pedirle a su farmacéutico o a su médico información sobre MAVYRET publicada para profesionales de la salud.

¿Cuáles son los ingredientes de MAVYRET?

Ingredientes activos: glecaprevir y pibrentasvir.

Ingredientes inactivos: dióxido de silicio coloidal, copovidona (tipo K 28), croscarmelosa sódica, hipromelosa 2910, óxido de hierro rojo, monohidrato de lactosa, polietilenglicol 3350, monocaprilato de propilenglicol (tipo II), estearil fumarato de sodio, dióxido de titanio y succinato de polietilenglicol estabilizado con vitamina E (tocoferol). Las tabletas no contienen gluten. Fabricado por AbbVie Inc., North Chicago, IL 60064.

MAVYRET es una marca comercial de AbbVie Inc. Todas las otras marcas mencionadas son marcas comerciales de sus respectivos propietarios y no son marcas comerciales de AbbVie Inc. Los fabricantes de estas marcas no están afiliados a AbbVie Inc. ni a sus productos ni los respaldan. Para obtener más información, visite www.MAVYRET.com o llame al 1-800-633-9110.

Esta Información para el paciente fue aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los EE. UU.

Publicada: agosto de 2017

Ref.: 03-B632

46A-1934922 **VERSIÓN MAESTRA EN INGLÉS**

46A-1938128 **VERSIÓN MAESTRA EN ESPAÑOL**

abbvie