

**Mavyret™**(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 POR EL VHC Y EL VHB**  
Consulte toda la información de prescripción completa para ver el recuadro de advertencia completo.

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

**CAMBIOS DE IMPORTANCIA RECIENTES**

Dosificación y administración,  
receptores de trasplante de hígado o riñón (2.3)

8/2018

**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 está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con una infección crónica por los genotipos (GT) 1, 2, 3, 4, 5 o 6 del VHC, sin cirrosis o con cirrosis compensada (Child-Pugh A). MAVYRET también está indicado 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)

**DOSIFICACIÓN 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 contenía:	Duración del tratamiento	
		Sin cirrosis	Cirrosis compensada (Child-Pugh A)
1	Un inhibidor de NS5A <sup>1</sup> sin tratamiento previo con un inhibidor de la proteasa (IP) NS3/4A	16 semanas	16 semanas
	Un IP NS3/4A <sup>2</sup> sin tratamiento previo con un inhibidor de NS5A	12 semanas	12 semanas
1, 2, 4, 5 o 6	PRS <sup>3</sup>	8 semanas	12 semanas
3	PRS <sup>3</sup>	16 semanas	16 semanas

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

- Coinfección por VHC/VIH-1 y pacientes con cualquier grado de deterioro renal: siga las recomendaciones de dosis de las tablas que aparecen más arriba. (2.2)
- Receptores de trasplante de hígado o riñón: MAVYRET se recomienda durante 12 semanas en receptores de trasplante de hígado o riñón. Se recomienda un tratamiento de 16 semanas de duración en pacientes infectados por el genotipo 1 con tratamiento

previo con un inhibidor de NS5A y sin tratamiento previo con un IP NS3/4A, o en pacientes infectados por el genotipo 3 con tratamiento previo con PRS. (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). (2.4)

**FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES**

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 rifampicina. (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 el 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. al 1-800-633-9110 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) al 1-800-FDA-1088 o visite [www.fda.gov/medwatch](http://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 y durante el tratamiento para ver las posibles interacciones farmacológicas. (4, 7, 12.3)

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

Revisado: 8/2018

**INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO\***

**ADVERTENCIA: RIESGO DE REACTIVACIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B EN PACIENTES COINFECTADOS POR EL VHC Y EL VHB**  
1 INDICACIONES Y USO

**2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**

- 2.1 Pruebas previas al inicio de la terapia
- 2.2 Dosis recomendada en adultos
- 2.3 Receptores de trasplante de hígado o riñón
- 2.4 Deterioro hepático

**3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES****4 CONTRAINDICACIONES****5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

- 5.1 Riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B en pacientes coinfectados por el VHC y el 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 Farmacodinámica
- 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 los genotipos 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 ERC en estadio 4 y 5, e infección crónica por VHC, sin cirrosis o con cirrosis compensada
- 14.6 Adultos con tratamiento previo con un inhibidor de NS5A o un inhibidor de la proteasa (IP) NS3/4A, sin cirrosis o con cirrosis compensada
- 14.7 Adultos sin tratamiento previo o con tratamiento previo con PRS, con coinfección por VHC/VIH-1, sin cirrosis o con cirrosis compensada
- 14.8 Adultos sin tratamiento previo o con tratamiento previo con PRS, con trasplante de hígado o riñón, sin cirrosis

## 16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

## 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

\*No se enumeran 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 POR EL VHC Y EL VHB**  
Evalúe a todos los pacientes para detectar evidencia de infección por el virus de la hepatitis B (VHB) actual o previa antes de iniciar el tratamiento con MAVYRET. Se ha informado reactivación del VHB en pacientes coinfectados por el VHC/VHB que estaban recibiendo o habían finalizado 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 el VHC/VHB para detectar una exacerbación de la hepatitis o una reactivación del VHB durante el tratamiento por 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 está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con una infección crónica por los genotipos 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 está indicado 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 (IP) NS3/4A, pero no ambos [consulte Dosificación 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 de los niveles de antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) y anticuerpo contra el núcleo de la hepatitis B (anti-HBc) antes de iniciar un tratamiento para el VHC con MAVYRET [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

### 2.2 Dosis recomendada en adultos

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

La dosis 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 presentan la duración recomendada del tratamiento con MAVYRET en función de la población de pacientes en pacientes mono infectados por el VHC y pacientes coinfectados por el VHC/VIH-1, con enfermedad hepática compensada (con o sin cirrosis), y con o sin deterioro renal, incluidos pacientes que reciben diálisis [consulte Contraindicaciones (4) y Estudios clínicos (14)]. Consulte Interacciones farmacológicas (7) para ver las recomendaciones de dosis para los fármacos antivirales contra el VIH-1 concomitantes.

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 contenía:	Duración del tratamiento	
		Sin cirrosis	Cirrosis compensada (Child-Pugh A)
1	Un inhibidor de NS5A <sup>1</sup> sin tratamiento previo con un inhibidor de la proteasa (IP) NS3/4A	16 semanas	16 semanas
	Un IP NS3/4A <sup>2</sup> sin tratamiento previo con un inhibidor de NS5A	12 semanas	12 semanas
1, 2, 4, 5 o 6	PRS <sup>3</sup>	8 semanas	12 semanas
3	PRS <sup>3</sup>	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 de tratamiento previo con regímenes que contenían interferón pegilado, ribavirina y/o sofosbuvir, pero sin experiencia de tratamiento previo con un IP NS3/4A o un inhibidor de NS5A del VHC.

## 2.3 Receptores de trasplante de hígado o riñón

MAVYRET se recomienda durante 12 semanas en receptores de trasplante de hígado o riñón. Se recomienda un tratamiento de 16 semanas de duración en pacientes infectados por el genotipo 1 con tratamiento previo con un inhibidor de NS5A y sin tratamiento previo con un inhibidor de la proteasa NS3/4A, o en pacientes infectados por el genotipo 3 con tratamiento previo con PRS [consulte Estudios clínicos (14.8)].

## 2.4 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

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 Dosificación y administración (2.4), Uso en poblaciones específicas (8.7) y Farmacología clínica (12.3)].
- MAVYRET está contraindicado con atazanavir o rifampicina [consulte Interacciones farmacológicas (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 por el VHC y el VHB

Se ha informado la reactivación del virus de la hepatitis B (VHB) en pacientes coinfectados por el VHC/VHB que estaban recibiendo o habían finalizado 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 han 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 del 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 por el 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 obtuvieron de nueve ensayos de fase 2 y 3 que evaluaron aproximadamente a 2,300 sujetos infectados por los genotipos 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 similares a los observados en sujetos sin cirrosis.

#### Reacciones adversas en adultos infectados por el 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 y 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 y 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 <sup>1</sup> + SOF <sup>2</sup> 12 semanas (N = 115) %
Dolor de cabeza	16	17	15
Fatiga	11	14	12
Náuseas	9	12	12
Diarrea	7	3	3

<sup>1</sup> DCV = daclatasvir

<sup>2</sup> 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 (estadio 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 %.

#### Reacciones adversas en sujetos coinfectados por el VHC/VIH-1

La seguridad de MAVYRET en sujetos con coinfección por VIH-1 con infección crónica por los genotipos 1, 2, 3, 4 o 6 del VHC, sin cirrosis o con cirrosis compensada (Child-Pugh A), se evaluó en 153 sujetos (EXPEDITION-2) que recibieron MAVYRET durante 8 o 12 semanas. Treinta y tres sujetos con coinfección por VIH-1 también recibieron terapia durante 8 o 12 semanas en ENDURANCE-1.

El perfil general de seguridad en los sujetos coinfectados por el VHC/VIH-1 (ENDURANCE-1 y EXPEDITION-2) fue similar al observado en sujetos mono infectados por el VHC. Las reacciones adversas observadas en cantidad equivalente o superior al 5 % de los sujetos que recibieron MAVYRET en EXPEDITION-2 durante 8 o 12 semanas fueron fatiga (10 %), náuseas (8 %) y dolor de cabeza (5 %).

#### Reacciones adversas en sujetos con trasplante de hígado o riñón

La seguridad de MAVYRET™ (glecaprevir y pibrentasvir) se evaluó en 100 receptores de trasplante de hígado o riñón con infección crónica por los genotipos 1, 2, 3, 4 o 6 del VHC, sin cirrosis (MAGELLAN-2). El perfil general de seguridad en los receptores de trasplante fue similar al observado en los sujetos de los estudios de fase 2 y 3, sin antecedentes de trasplante. Las reacciones adversas observadas en una cantidad equivalente o superior al 5 % de los sujetos que recibieron MAVYRET durante 12 semanas fueron dolor de cabeza (17 %), fatiga (16 %), náuseas (8 %) y prurito (7 %). En sujetos tratados con MAVYRET que informaron una reacción adversa, el 81 % tuvo reacciones adversas de gravedad leve. El 2 % de los sujetos experimentó una reacción adversa grave, y ningún sujeto interrumpió el tratamiento de manera permanente debido a reacciones adversas.

#### 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 polipéptido 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.

Se pueden producir fluctuaciones en los valores del INR 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 el 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 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de glecaprevir y/o pibrentasvir.

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

La carbamazepina, la fenitoína, 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 [consulte Advertencias y precauciones (5.2) y Farmacología clínica (12.3)].

### 7.3 Interacciones establecidas y otras posibles interacciones farmacológicas

La Tabla 5 presenta 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), Advertencias y precauciones (5.2), 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
<b>Antiarrítmicos:</b>		
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.
<b>Anticoagulantes:</b>		
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.
<b>Anticonvulsivos:</b>		
Carbamazepina	↓ gilecaprevir ↓ pibrentasvir	La coadministración puede dar lugar a un efecto terapéutico reducido de MAVYRET y no se recomienda.
<b>Antimicrobianos:</b>		
Rifampicina	↓ gilecaprevir ↓ pibrentasvir	La coadministración está contraindicada debido a la posible pérdida de efecto terapéutico [consulte <i>Contraindicaciones (4)</i> ].
<b>Productos que contienen etinilestradiol:</b>		
Medicamentos que contienen etinilestradiol, como los anticonceptivos orales combinados	↔ gilecaprevir ↔ pibrentasvir	La coadministración de MAVYRET puede aumentar el riesgo de elevaciones de la ALT y no se recomienda.
<b>Productos a base de hierbas:</b>		
Hierba de San Juan ( <i>hypericum perforatum</i> )	↓ gilecaprevir ↓ pibrentasvir	La coadministración puede dar lugar a un efecto terapéutico reducido de MAVYRET y no se recomienda.
<b>Agentes antivirales para el VIH:</b>		
Atazanavir	↑ gilecaprevir ↑ pibrentasvir	La coadministración está contraindicada debido a un aumento del riesgo de elevaciones de la ALT [consulte <i>Contraindicaciones (4)</i> ].
Darunavir Lopinavir Ritonavir	↑ gilecaprevir ↑ pibrentasvir	No se recomienda la coadministración.
Efavirenz	↓ gilecaprevir ↓ pibrentasvir	La coadministración puede dar lugar a un efecto terapéutico reducido de MAVYRET y no se recomienda.
<b>Inhibidores de la HMG-CoA reductasa:</b>		
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.

Clase de fármaco concomitante: Nombre del fármaco	Efecto sobre la concentración	Comentarios clínicos
<b>Inmunosupresores:</b>		
Ciclosporina	↑ gilecaprevir ↑ pibrentasvir	MAVYRET no se recomienda para el uso en pacientes que requieren dosis de ciclosporina estables >100 mg por día.
Consulte <i>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 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 de progestina únicamente, 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 desenlace del embarazo. En estudios de reproducción en animales, no se observó ningún efecto adverso sobre 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) de la exposición humana a la dosis recomendada. No hubo efectos de ninguno de los dos compuestos en los estudios de desarrollo pre/postnatal en roedores, en los cuales las exposiciones sistémicas maternas (área bajo a curva [area under the curve, AUC]) a gilecaprevir y a pibrentasvir fueron de 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 los EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo en embarazos clínicamente confirmados 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 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) de la exposición en seres humanos a la RHD. En consecuencia, no hay datos disponibles en conejos durante la organogénesis para las exposiciones sistémicas a gilecaprevir a las exposiciones en seres humanos o por encima de estas 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 hasta el día de lactancia 20. No se observó ningún efecto con exposiciones maternas 47 veces 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 de 51 veces (ratones) y 1.5 veces (conejos) 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 hasta el día de lactancia 20. No se observó ningún efecto a exposiciones maternas aproximadamente 74 veces las exposiciones en seres humanos a la RHD.

#### 8.2 Lactancia

##### Resumen de riesgos

Se desconoce si los componentes de MAVYRET se excretan en la leche materna humana, afectan la producción de la 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 observado en las crías lactantes (consulte *Datos*).

Se deben considerar los beneficios de amamantar en 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 lactante.

## Datos

No se observó ningún efecto significativo del glecaprevir o del pibrentasvir sobre el crecimiento y el desarrollo posnatal en crías lactantes a las dosis más altas evaluadas (120 mg/kg/día para glecaprevir y 100 mg/kg/día para pibrentasvir). La exposición sistémica materna (AUC) a glecaprevir y pibrentasvir fue de aproximadamente 47 y 74 veces 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 glecaprevir y aproximadamente de un cuarto a un tercio de la exposición materna para pibrentasvir.

Se administró glecaprevir o pibrentasvir (dosis única; 5 mg/kg oral) a ratas lactantes, 8 a 12 días después del parto. El glecaprevir 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 (glecaprevir 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 entre 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 los 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 reciben 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 el VHC con deterioro hepático moderado. MAVYRET está contraindicado en pacientes con deterioro hepático grave (Child-Pugh C) debido a exposiciones más altas a glecaprevir y pibrentasvir [consulte *Dosificación 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 toxicidades. 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 NS3/4A del VHC, y el pibrentasvir es un inhibidor de NS5A del VHC.

### Tabletas de glecaprevir/pibrentasvir de liberación inmediata, recubiertas

Cada tableta contiene 100 mg de glecaprevir y 40 mg de pibrentasvir. El glecaprevir y el pibrentasvir se presentan como una tableta combinada de dosis fija, de formulación conjunta, liberación inmediata y doble capa.

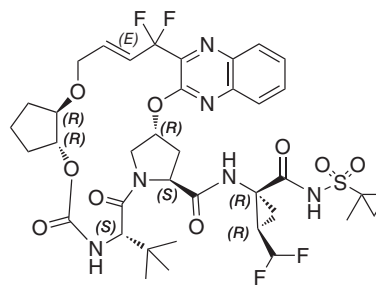
La tableta contiene los siguientes ingredientes inactivos: dióxido de silicio coloidal, copovidona (tipo K28), croscarmelosa sódica, hipromelosa 2910, óxido de hierro rojo, monohidrato de lactosa, polietilenglicol 3350, monocaprilato de propilenglicol (tipo II), estearil fumarato de sodio, dióxido de titanio y vitamina E (tocoferol) polietilenglicol succinato.

Las tabletas no contienen gluten.

### Principio activo 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-sulfonil)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 C<sub>38</sub>H<sub>46</sub>F<sub>4</sub>N<sub>6</sub>O<sub>9</sub>S (anhidrato) y el peso molecular del principio activo 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:

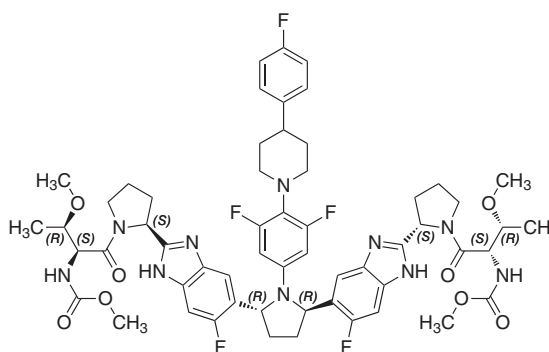


• X H<sub>2</sub>O

### Principio activo 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]pirrolidina-2-il}-1H-benzimidazol-5-il)pirrolidina-2-il]-6-fluoro-1H-benzimidazol-2-il]pirrolidina-1-il]-3-metoxi-1-oxobutan-2-il]carbamato.

La fórmula molecular es C<sub>57</sub>H<sub>65</sub>F<sub>5</sub>N<sub>10</sub>O<sub>8</sub> 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 Farmacodinámica

#### 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 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 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 el VHC, sin cirrosis se incluyen en la Tabla 7.

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

	Glecaprevir	Pibrentasvir
<b>Absorción</b>		
T <sub>máx</sub> (h) <sup>a</sup>	5.0	5.0
Efecto de una comida (en comparación con el ayuno) <sup>b</sup>	↑ 83-163 %	↑ 40-53 %
<b>Distribución</b>		
% de unión a las proteínas plasmáticas humanas	97.5	>99.9
Relación sangre a plasma	0.57	0.62

	Glecaprevir	Pibrentasvir
<b>Eliminación</b>		
t <sub>1/2</sub> (h)	6	13
Metabolismo	secundario, CYP3A	Ninguno
Vía principal de excreción	biliar-fecal	biliar-fecal
% de la dosis excretada en la orina <sup>c</sup>	0.7	0
% de la dosis excretada en las heces <sup>c</sup>	92.1	96.6
a. Mediana de T <sub>máx</sub> 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 el VHC, sin cirrosis**

Parámetro farmacocinético	Glecaprevir <sup>b</sup>	Pibrentasvir <sup>c</sup>
C <sub>máx</sub> (ng/ml) <sup>a</sup>	597 (114)	110 (49)
AUC <sub>24,ss</sub> (ng h/ml) <sup>a</sup>	4800 (122)	1430 (57)
a. Media geométrica (% CV) de los valores individuales estimados de C <sub>máx</sub> y AUC <sub>24,ss</sub>		
b. En comparación con los sujetos sanos, la C <sub>máx</sub> del glecaprevir fue un 51 % más baja y el AUC <sub>24,ss</sub> fue similar (10 % de diferencia) en sujetos infectados por el VHC, sin cirrosis, respectivamente.		
c. En comparación con los sujetos sanos, la C <sub>máx</sub> y el AUC <sub>24,ss</sub> del pibrentasvir fueron 63 % y 34 % más bajas, respectivamente, en sujetos infectados por 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 por 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 por el VHC dependientes de diálisis. En sujetos infectados por 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 por el 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 por el VHC, sin cirrosis.

A la dosis clínica, en comparación con los sujetos no infectados por el VHC con una función hepática normal, el AUC del glecaprevir fue un 100 % más alta en sujetos con Child-Pugh B y aumentó a 11 veces en sujetos con Child-Pugh C. El AUC del pibrentasvir fue un 26 % más alta en sujetos con 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 del 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 coadministrados, como así también con algunos fármacos que se utilizan comúnmente como sondas 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 coadministrado	Régimen del fármaco coadministrado (mg)	Régimen de GLE/PIB (mg)	N	DAA	Relación de valor central (IC del 90 %)		
					C <sub>máx</sub>	AUC	C <sub>mín</sub>
Atazanavir + ritonavir	300 + 100 una vez al día	300/120 una vez al día <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>	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)	--
Rifampicina	600 (primera dosis)	300/120 dosis única	12	GLE	6.52 (5.06, 8.41)	8.55 (7.01, 10.4)	--
				PIB	↔	↔	--
	600 una vez al día	300/120 dosis única <sup>c</sup>	12	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)	--
Lopinavir/ ritonavir	400/100 dos veces al día	300/120 una vez al día	9	GLE	2.55 (1.84, 3.52)	4.38 (3.02, 6.36)	18.6 (10.4, 33.5)
				PIB	1.40 (1.17, 1.67)	2.46 (2.07, 2.92)	5.24 (4.18, 6.58)

↔ = 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. Los receptores de trasplantes infectados por el VHC, que recibieron dosis de ciclosporina de 100 mg o menos por día tuvieron una media de exposiciones a glecaprevir de 2.4 veces respecto de aquellos que no recibieron ciclosporina.

c. Efecto de la rifampicina sobre el glecaprevir y el pibrentasvir 24 horas después de la dosis final de rifampicina.

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

Fármaco coadministrado	Régimen del fármaco coadministrado (mg)	Régimen de GLE/PIB (mg)	N	Relación de valor central (IC del 90 %)		
				C <sub>máx</sub>	AUC	C <sub>mín</sub>
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	Dextrometorfano hidrobromuro 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)	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)
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)
Etinil-estradiol	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)
Norgestrel				1.37 (1.23, 1.52)	1.68 (1.57, 1.80)	1.77 (1.58, 1.98)
Elvitegravir	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)
Tenofovir				↔	↔	↔
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)	--
Ácido carboxílico de losartán				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)	--
Ácido de lovastatina				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)	--

Fármaco coadministrado	Régimen del fármaco coadministrado (mg)	Régimen de GLE/PIB (mg)	N	Relación de valor central (IC del 90 %)		
				C <sub>máx</sub>	AUC	C <sub>mín</sub>
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)	--
Ácido de simvastatina				10.7 (7.88, 14.6)	4.48 (3.11, 6.46)	--
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)
Tacrolimús	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 del VHC, que es necesaria 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 los genotipos 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a y 6a del VHC con valores de IC<sub>50</sub> que van de 3.5 a 11.3 nM.

#### Pibrentasvir

El pibrentasvir es un inhibidor de NS5A del 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 replicones del VHC, el glecaprevir tuvo valores medios de EC<sub>50</sub> de 0.08-4.6 nM contra aislados de laboratorio y clínicos de los subtipos 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 4d, 5a y 6a. El pibrentasvir tuvo valores medios de EC<sub>50</sub> de 0.5-4.3 nM contra aislados de laboratorio y clínicos de los subtipos 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 4b, 4d, 5a, 6a, 6e y 6p.

#### Actividad antiviral de la combinación

La evaluación de la combinación de glecaprevir y pibrentasvir no mostró ningún antagonismo en la actividad antiviral en los ensayos de replicones del genotipo 1 del VHC en cultivos celulares.

#### Resistencia

##### En cultivo celular

La selección de replicones de los genotipos 1a, 1b, 2a, 3a, 4a o 6a del VHC para una reducción de la susceptibilidad 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 los replicones del VHC mediante mutagénesis dirigida provocaron, en general, 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 del VHC en las posiciones 36, 43, 54, 55, 56, 155, 166 o 170 de la NS3, en general, no redujeron la susceptibilidad al glecaprevir.

La selección de replicones de los genotipos 1a, 2a o 3a del VHC para una reducción de la susceptibilidad al pibrentasvir dio lugar a la aparición de sustituciones de aminoácidos en posiciones conocidas asociadas a la resistencia al inhibidor de NS5A, que incluyeron Q30D/delección, Y93D/H/N o H58D +Y93H en los replicones del genotipo 1a; F28S + M31I o P29S + K30G en los replicones del genotipo 2a; y Y93H en los replicones del genotipo 3a. La mayoría de las sustituciones de aminoácidos individuales asociadas a la resistencia a otros inhibidores de NS5A del VHC en las posiciones 24, 28, 30, 31, 58, 92 o 93 de 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 un replicón del genotipo 1a (244 y 94 veces, respectivamente) y la delección de P32 en un replicón del genotipo 1b (1,036 veces). Algunas combinaciones de dos o más sustituciones de aminoácidos asociadas a la resistencia a inhibidores de 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 interferón pegilado, ribavirina y/o sofosbuvir, con o sin cirrosis

En análisis agrupados de sujetos sin tratamiento previo con un IP NS3/4A y un inhibidor de NS5A que recibieron MAVYRET™ (glecaprevir y pibrentasvir) durante 8, 12 o 16 semanas en estudios clínicos de fase 2 y 3 (incluidos EXPEDITION-2 y MAGELLAN-2), se realizaron análisis de resistencia emergente del tratamiento en 24 sujetos que experimentaron fracaso virológico (2 infectados por el genotipo 1, 2 infectados por el genotipo 2, 20 infectados por el genotipo 3). Ningún sujeto con infección por los genotipos 4, 5 o 6 del VHC experimentó fracaso virológico.

Los dos sujetos infectados por el genotipo 1, que experimentaron fracaso virológico, 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.

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

En los 20 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 13 sujetos. Se observó A166S o Q168R en el inicio y después del tratamiento en 5 sujetos. Se observaron sustituciones de NS5A emergentes del tratamiento S24F, M28G/K, A30G/K, L31F, P58T o Y93H en 17 sujetos; y 14 sujetos tuvieron A30K (n = 9) o Y93H (n = 6) en el inicio o después del tratamiento.

##### Estudios con sujetos con o sin cirrosis, con tratamiento previo con inhibidores de la proteasa NS3/4A y/o de NS5A

Se realizaron análisis de resistencia emergente del tratamiento en 11 sujetos infectados por el genotipo 1 del VHC (10 con el genotipo 1a, 1 con el genotipo 1b) con tratamiento previo con un IP NS3/4A o un inhibidor de 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 a un sujeto con datos de NS5A faltantes al momento del fracaso) tuvieron las sustituciones de NS5A emergentes del tratamiento M28A/G (o L28M para el genotipo 1b), P29Q/R, Q30K/R, H58D o Y93H/N. Los 11 sujetos también tuvieron sustituciones asociadas a la resistencia al inhibidor de NS5A detectadas en el inicio, y 7/11 tuvieron sustituciones asociadas a la resistencia al IP NS3 detectadas en el inicio (consulte Resistencia cruzada para conocer el efecto de las sustituciones iniciales asociadas a la resistencia sobre la respuesta al tratamiento en pacientes con tratamiento previo con un IP NS3/4A o un inhibidor de NS5A).

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

Se realizó un análisis agrupado de sujetos sin tratamiento previo con un IP NS3/4A y un inhibidor de 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 resultado del tratamiento. Los polimorfismos iniciales relacionados con una secuencia de referencia específica del subtipo en las posiciones de aminoácidos asociadas a la resistencia 155, 156 y 168 de la NS3, y 24, 28, 30, 31, 58, 92 y 93 de 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.

**Genotipos 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 resultado 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 NS5A en 10 % (18/181) de los sujetos, de los cuales el 78 % (14/18) logró una respuesta virológica sostenida (sustained virological response, SVR) a las 12 semanas. Los datos

disponibles son insuficientes como para caracterizar el impacto del polimorfismo A30K en los sujetos infectados por el genotipo 3, con cirrosis (n = 1, SVR12) o tratamiento previo (n = 1, recaída), que recibieron los regímenes recomendados de MAVYRET. En los ensayos de fase 2 y 3 combinados, todos los sujetos infectados por el genotipo 3 (100 %, 16/16) con Y93H en NS5A en el inicio, que recibieron los regímenes recomendados de MAVYRET, lograron una SVR12. En MAGELLAN-2 (en sujetos sometidos a un trasplante), se logró una SVR12 en 2 de 3 (67 %) sujetos infectados por el genotipo 3 con polimorfismo inicial Y93H de NS5A.

#### Resistencia cruzada

En función de los patrones de resistencia observados en los estudios de replicones en cultivos celulares y en los sujetos infectados por el VHC, es posible que haya una resistencia cruzada entre glecaprevir y otros IP NS3/4A del VHC, y entre el pibrentasvir y otros inhibidores de NS5A del VHC. No se espera una resistencia cruzada entre MAVYRET y sofosbuvir, interferón pegilado o ribavirina.

En el estudio MAGELLAN-1, los sujetos infectados por el genotipo 1 del VHC, que habían experimentado un fracaso del tratamiento previo con inhibidores de la proteasa 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 los 23 sujetos con tratamiento previo con un IP NS3/4A/sin tratamiento previo con un inhibidor de NS5A, que recibieron MAVYRET durante 12 semanas en MAGELLAN-1 (a excepción de 2 sujetos sin fracaso virológico), 2 sujetos tuvieron sustituciones de NS3 R155K o D168E/V iniciales; los 23 sujetos lograron una SVR12.

En los sujetos con tratamiento previo con un inhibidor de NS5A/sin tratamiento previo con un IP, que recibieron MAVYRET durante 16 semanas, se detectaron sustituciones de NS5A asociadas a la resistencia 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) logró una SVR12. El sujeto sin una SVR12 experimentó un fracaso virológico durante el tratamiento y tenía una infección por el genotipo 1a con sustituciones de NS5A iniciales Q30R y L31M.

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

## 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

### 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

#### Carcinogénesis y mutagénesis

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 ni el desarrollo embrionario temprano en roedores hasta la dosis 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 eficacia de MAVYRET en sujetos con infección por los genotipos 1, 2, 3, 4, 5 o 6 del VHC y enfermedad hepática compensada (incluida cirrosis 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*
<b>Sujetos TN y PRS-TE sin cirrosis</b>		
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)



Genotipo (GT)	Ensayo clínico	Duración del tratamiento*
<b>Sujetos TN y PRS-TE sin cirrosis</b>		
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)
<b>Sujetos TN y PRS-TE con cirrosis compensada</b>		
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)
<b>Sujetos con ERC en estadio 4 y 5, sin cirrosis o con cirrosis compensada</b>		
GT1-6	EXPEDITION-4	MAVYRET durante 12 semanas (n = 104)
<b>Sujetos con tratamiento previo con un IP o un inhibidor de NS5A, sin cirrosis o con cirrosis compensada</b>		
GT1	MAGELLAN-1	MAVYRET durante 12 (n = 25) o 16 semanas (n = 17)
<b>Sujetos coinfectados por el VHC/VIH-1, sin cirrosis o con cirrosis compensada</b>		
GT1, 2, 3, 4, 6	EXPEDITION-2	MAVYRET durante 8 (n = 137) o 12 semanas (n = 16)

**Receptores de trasplante de hígado o riñón, sin cirrosis**

GT1, 2, 3, 4, 6 MAGELLAN-2 MAVYRET durante 12 semanas (n = 100)

TN = sin tratamiento previo; IP = inhibidor de la proteasa; ERC = enfermedad renal crónica; PRS-TE = definido como experiencia con tratamiento previo con regímenes que contenían interferón pegilado, ribavirina y/o sofosbuvir, pero sin tratamiento previo con un IP NS3/4A o un inhibidor de NS5A del VHC.

\* Las duraciones del tratamiento para algunos grupos de ensayo que se muestran en esta tabla no reflejan la dosis recomendada para los genotipos respectivos, los antecedentes de tratamiento previo y/o el estado de cirrosis. Para ver la dosis recomendada en adultos [consulte *Dosificación y administración* (2.2)]. \*\* ENDURANCE-1 incluyó 33 sujetos infectados por el VIH-1.

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 del VHC inferior al LLOQ 12 semanas después del fin del tratamiento. Una recaída se definió como ARN del VHC  $\geq$  LLOQ después de la respuesta de fin de tratamiento en los sujetos que completaron el tratamiento. Los sujetos con datos de ARN del 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 interferón pegilado, 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 combinaciones de interferón pegilado, ribavirina y/o sofosbuvir (PRS), a excepción de 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 y 6 del VHC, el 13 % tenía  $\geq$ 65 años, el 54 % eran hombres, el 5 % eran negros, el 12 % tenía cirrosis, el 20 % tenía un índice de masa corporal de al menos 30 kg por m<sup>2</sup>; y la mediana del nivel de ARN del VHC inicial fue de 6.2 log<sub>10</sub> 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™ (glecaprevir y pibrentasvir) en sujetos sin tratamiento previo o con tratamiento previo con combinaciones de interferón pegilado, ribavirina y/o sofosbuvir (PRS), con infección crónica por los genotipos 1, 2, 4, 5 o 6 del VHC, 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 el 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 recomendó durante 8 semanas para sujetos con el genotipo 1 sin tratamiento previo y con tratamiento previo con PRS, sin cirrosis, en lugar de 12 semanas [consulte *Dosificación y administración* (2.2)].

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

	Genotipo 1 MAVYRET 8 semanas (N = 351)
SVR12	99 % (348/351)
<b>Resultado para los sujetos sin SVR12</b>	
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 los genotipos 2, 4, 5 o 6 del VHC, 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)
<b>Resultado para los sujetos sin SVR12</b>						
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 los genotipos 1, 2, 4, 5 o 6 del VHC, con cirrosis compensada

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

**Tabla 13. EXPEDITION-1: eficacia en adultos sin tratamiento previo y con tratamiento previo con PRS, con infección por los genotipos 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)
<b>Resultado para los sujetos sin SVR12</b>						
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 interferón pegilado, 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 recomienda durante 8 semanas para sujetos con el genotipo 3, sin tratamiento previo y sin cirrosis, en lugar de 12 semanas [consulte Dosificación y administración (2.2)].

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

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

FV = fracaso virológico  
<sup>1</sup> MAVYRET durante 8 semanas fue un grupo de tratamiento sin aleatorización.  
<sup>2</sup> 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 infección por el 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 exclusivos con 12 semanas (sin tratamiento previo solamente) y 16 semanas (con tratamiento previo con PRS solamente) 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 el 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)
<b>Resultado para los sujetos sin SVR12</b>		
FV durante el tratamiento	0/40	1 % (1/69)
Recaída	0/39	3 % (2/68)
Otro*	3 % (1/40)	0/69
<b>SVR12 por estado de cirrosis</b>		
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 ERC en estadio 4 y 5, e infección crónica por VHC, 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 (ERC en estadio 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 % estaban infectados 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 un inhibidor de NS5A o un inhibidor de la proteasa (IP) 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 NS5A y/o un IP 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, para recibir 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 NS5A (y fueron tratados durante 16 semanas), o que habían recibido tratamiento previo únicamente con un IP 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 con NS5A y el 60 % había recibido tratamiento previo únicamente con un IP; el 24 % tenía cirrosis; el 19 % tenía  $\geq 65$  años; el 69 % eran hombres; el 26 % eran negros; el 43 % tenía un índice de masa corporal  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>; el 67 % tenía niveles de ARN del VHC de al menos 1,000,000 UI por ml; el 79 % tenía una infección por el subtipo 1b, el 17 % tenía una infección por el 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 un etiquetado para el tratamiento de pacientes infectados por el genotipo 1 del VHC que recibieron tratamiento previo con un IP NS3/4A y un inhibidor de NS5A.

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

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

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

**14.7 Adultos sin tratamiento previo o con tratamiento previo con PRS, con coinfección por VHC/VIH-1, sin cirrosis o con cirrosis compensada**

EXPEDITION-2 fue un estudio abierto realizado en 153 sujetos coinfectados por el VHC/VIH-1. Los sujetos sin cirrosis recibieron MAVYRET durante 8 semanas y los sujetos con cirrosis compensada recibieron MAVYRET durante 12 semanas. El estudio incluyó a sujetos sin tratamiento previo para el VHC o con tratamiento previo con combinaciones de interferón pegilado, ribavirina y/o sofosbuvir, a excepción de los sujetos infectados por el GT3, sin tratamiento previo.

De los 153 sujetos tratados, la mediana de edad fue de 45 años (rango: 23 a 74); el 63 % tenía el genotipo 1 del VHC, el 7 % tenía el genotipo 2 del VHC, el 17 % tenía el genotipo 3 del VHC, el 11 % tenía el genotipo 4 del VHC, el 2 % tenía el genotipo 6 del VHC, el 11 % tenía cirrosis, el 84 % eran hombres y el 16 % eran negros.

En EXPEDITION-2, la tasa de SVR12 en sujetos coinfectados por el VHC/VIH-1 fue del 98 % (150/153). Un sujeto experimentó un fracaso virológico durante el tratamiento, y ningún sujeto sufrió una recaída.

**14.8 Adultos sin tratamiento previo o con tratamiento previo con PRS, con trasplante de hígado o riñón, sin cirrosis**

MAGELLAN-2 fue un estudio abierto, de un solo grupo, en 100 sujetos infectados por los genotipos 1, 2, 3, 4, o 6 del VHC luego de un trasplante de hígado o riñón, sin cirrosis, que recibieron MAVYRET durante 12 semanas. El estudio incluyó a sujetos sin tratamiento previo para el VHC o con tratamiento previo con combinaciones de interferón pegilado, ribavirina y/o sofosbuvir, a excepción de los sujetos infectados por el GT3 y sin tratamiento previo.

De los 100 sujetos tratados, la mediana de edad fue de 60 años (rango: 39 a 78); el 57 % tenía el genotipo 1 del VHC, el 13 % tenía el genotipo 2 del VHC, el 24 % tenía el genotipo 3 del VHC, el 4 % tenía el genotipo 4 del VHC, el 2 % tenía el genotipo 6 del VHC, el 75 % eran hombres, el 8 % eran negros, el 80 % se había sometido a un trasplante de hígado y el 20 % se había sometido a un trasplante de riñón. Los inmunosupresores permitidos para la coadministración fueron: ciclosporina  $\leq 100$  mg, tacrolímulo, sirolímulo, everolímulo, azatioprina, ácido micofenólico, prednisona y prednisolona.

La tasa de SVR12 general en sujetos sometidos a un trasplante fue del 98 % (98/100). Hubo una recaída y no hubo ningún fracaso virológico durante el tratamiento.

## 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 por el VHC y el VHB

Informe a los pacientes que puede producirse una reactivación del VHB en pacientes coinfectados por el 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 el 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 de venta con receta y de venta libre o de 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 omitir ni olvidar dosis y tomar MAVYRET durante el tiempo recomendado por el médico [*consulte Dosificación 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.

© 2018 AbbVie Inc. Todos los derechos reservados.

Ref.: 03-B697

46A-1957253 **VERSIÓN MAESTRA EN INGLÉS**

46A-1958739 **VERSIÓN MAESTRA EN ESPAÑOL**

abbvie

## Información para el paciente

### MAVYRET™

(glecaprevir y pibrentasvir)

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 por el virus de la hepatitis B, el virus de la hepatitis B podría activarse de nuevo durante o después del tratamiento para el virus de la hepatitis C con MAVYRET. El virus de la hepatitis B que se activa de nuevo (denominado reactivación) puede ocasionar problemas de hígado graves, que incluyen insuficiencia hepática y 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 los genotipos 1, 2, 3, 4, 5 o 6 del virus de la hepatitis C (VHC), sin cirrosis o con cirrosis compensada.

MAVYRET contiene dos medicamentos: glecaprevir y pibrentasvir.

Se desconoce si MAVYRET es seguro y eficaz en niños menores de 18 años.

### No tome MAVYRET si:

- Tiene determinados problemas de hígado.
- También toma cualquiera de los medicamentos siguientes:
  - atazanavir,
  - rifampicina.

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

- Si ha tenido 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 tiene una infección por VIH-1.
- Si ha tenido un trasplante de hígado o riñón.
- Si está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si MAVYRET le causará daño a su bebé en gestación.
- Si 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 medicamentos 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.

**Haga 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 al mismo tiempo cada día.
- Tome MAVYRET con alimentos.
- Es importante que no se olvide ni omita las dosis de MAVYRET durante el tratamiento.
- 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 saber 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 de Información 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. Podría 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?**

**Principios activos:** glecaprevir y pibrentasvir

**Ingredientes inactivos:** dióxido de silicio coloidal, copovidona (tipo K28), croscarmelosa sódica, hipromelosa 2910, óxido de hierro rojo, monohidrato de lactosa, polietilenglicol 3350, monocalaprilato de propilenglicol (tipo II), estearil fumarato de sodio, dióxido de titanio y vitamina E (tocoferol) polietilenglicol succinato. Las tabletas no contienen gluten.

Fabricado por AbbVie Inc., North Chicago, IL 60064.

MAVYRET es una marca comercial de AbbVie Inc. Para obtener más información, visite [www.MAVYRET.com](http://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 2018

Ref.: 03-B697

46A-1957253 **VERSIÓN MAESTRA EN INGLÉS**

46A-1958739 **VERSIÓN MAESTRA EN ESPAÑOL**

abbvie