

Mavyret®

(glecaprevir y pibrentasvir) comprimidos, para uso oral
(glecaprevir y pibrentasvir) gránulos orales

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) comprimidos, para uso oral
MAVYRET® (glecaprevir y pibrentasvir) gránulos orales
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 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

Indicaciones y uso (1)	6/2021
Dosificación y administración	
Duración recomendada del tratamiento en pacientes de 3 años o más (2.2)	6/2021
Dosis recomendada en adultos (2.3)	6/2021
Dosis recomendada en pacientes pediátricos de 3 años o más (2.4)	6/2021
Preparación y administración de gránulos orales (2.5)	6/2021
Receptores de trasplante de hígado o riñón (2.6)	6/2021

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 y pediátricos de 3 años o más 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 está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 3 años o más 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)
- Consulte la duración del tratamiento para pacientes de 3 años o más 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	8 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 ¹ sin tratamiento previo con un inhibidor de la proteasa (IP) NS3/4A	16 semanas	16 semanas
	Un IP NS3/4A ² sin tratamiento previo con un inhibidor de NS5A	12 semanas	12 semanas
1, 2, 4, 5 o 6	PRS ³	8 semanas	12 semanas
3	PRS ³	16 semanas	16 semanas

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

- Dosis recomendada en adultos:** tres comprimidos tomados al mismo tiempo por vía oral, una vez al día (dosis diaria total: glecaprevir 300 mg y pibrentasvir 120 mg), con alimentos. (2.3)
- Dosis recomendada en pacientes pediátricos de 3 años o más:**
 - Pacientes pediátricos de 3 a menos de 12 años:** la dosis se basa en el peso. Consulte la Tabla 3 de la Información de prescripción completa para ver las guías de dosificación específicas basadas en el peso corporal. (2.4) Deben seguirse las Instrucciones de uso para la preparación y administración de los gránulos orales de MAVYRET. (2.5)
 - Pacientes pediátricos de 12 años de edad o más, o pacientes pediátricos que pesan al menos 45 kg:** tres comprimidos tomados al mismo tiempo por vía oral una vez al día (dosis diaria total: 300 mg de glecaprevir y 120 mg de pibrentasvir), con alimentos. (2.4)
- 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 pacientes de 3 años o más que son 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. (2.6)

CONCENTRACIONES Y FORMAS DE DOSIFICACIÓN

- Comprimidos: 100 mg de glecaprevir y 40 mg pibrentasvir. (3)
- Gránulos orales: 50 mg de glecaprevir y 20 mg pibrentasvir. (3)

CONTRAINDICACIONES

- Pacientes con deterioro hepático moderado o grave (Child-Pugh B o C) o personas con algún antecedente de descompensación hepática previa. (4, 5.2)
- Coadministración con atazanavir o 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)
- Riesgo de descompensación o insuficiencia hepática en pacientes con evidencia de enfermedad hepática avanzada:** se ha informado descompensación o insuficiencia hepática, incluidos desenlaces mortales, principalmente en pacientes con cirrosis y deterioro hepático moderado o grave (Child-Pugh B o C) al inicio. Monitoree a los pacientes para detectar evidencia clínica y de laboratorio de descompensación hepática. Interrumpa el uso de MAVYRET en los pacientes que desarrollen evidencia de descompensación o insuficiencia hepática. (5.2)

REACCIONES ADVERSAS

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

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

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- La carbamazepina, el efavirenz y la hierba de San Juan pueden reducir las concentraciones de glecaprevir y pibrentasvir. No se recomienda la coadministración de carbamazepina, regímenes que contienen efavirenz, y hierba de San Juan con MAVYRET. (5.3)
- La eliminación de la infección por VHC con antivirales de acción directa puede producir cambios en la función hepática, que pueden afectar el uso seguro y eficaz de los medicamentos concomitantes. Puede ser necesario un monitoreo frecuente de los parámetros de laboratorio relevantes (índice internacional normalizado [international normalized ratio, INR] o glucosa en sangre) y ajustes de las dosis de determinados medicamentos concomitantes. (7.3)
- Tratamiento asistido con medicamentos (medication-assisted treatment, MAT) para el trastorno por consumo de opioides. (7.4)
- 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 aprobado por la FDA.

Revisado: 6/2021

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 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- Pruebas previas al inicio de la terapia
- Duración recomendada del tratamiento en pacientes de 3 años o más
- Dosis recomendada en adultos
- Dosis recomendada en pacientes pediátricos de 3 años o más
- Preparación y administración de gránulos orales
- Receptores de trasplante de hígado o riñón
- Insuficiencia hepática

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 descompensación o insuficiencia hepática en pacientes con evidencia de enfermedad hepática avanzada
- 5.3 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
- 6.2 Experiencia posterior a la comercialización

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 Tratamiento asistido con medicamentos (MAT) para el trastorno por consumo de opioides
- 7.5 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 Insuficiencia renal
- 8.7 Insuficiencia hepática
- 8.8 Personas que se inyectan drogas (PWID) y aquellas que reciben tratamiento asistido con medicamentos (MAT) para el trastorno por consumo de opioides

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 con infección por los genotipos 1 a 6 del VHC, con cirrosis compensada; o adultos 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 enfermedad renal crónica (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
- 14.9 Personas que se inyectan drogas (PWID) y aquellas que reciben tratamiento asistido con medicamentos (MAT) para el trastorno por consumo de opioides
- 14.10 Ensayo clínico en sujetos pediátricos de 3 años o más

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

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

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

ADVERTENCIA: RIESGO DE REACTIVACIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS B EN PACIENTES COINFECTADOS 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 VHC/VHB para detectar una exacerbación de la hepatitis o reactivación del VHB durante el tratamiento para el VHC y el seguimiento posterior al tratamiento. Inicie el manejo adecuado del paciente para una infección por VHB según se indique clínicamente [consulte Advertencias y precauciones (5.1)].

1 INDICACIONES Y USO

MAVYRET está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 3 años o más 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 está indicado para el tratamiento de pacientes adultos y pediátricos de 3 años o más 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 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Pruebas previas al inicio de la terapia

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

2.2 Duración recomendada del tratamiento en pacientes de 3 años o más

Las Tablas 1 y 2 presentan la duración recomendada del tratamiento con MAVYRET en función de la población de 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	8 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 ¹ sin tratamiento previo con un inhibidor de la proteasa (IP) NS3/4A	16 semanas	16 semanas
	Un IP NS3/4A ² sin tratamiento previo con un inhibidor de NS5A	12 semanas	12 semanas
1, 2, 4, 5 o 6	PRS ³	8 semanas	12 semanas
3	PRS ³	16 semanas	16 semanas

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

2.3 Dosis recomendada en adultos

Los comprimidos de MAVYRET son un fármaco de combinación fijo que contiene glecaprevir 100 mg y pibrentasvir 40 mg en cada comprimido.

La dosis oral recomendada de MAVYRET en adultos es 3 comprimidos tomados al mismo tiempo una vez al día con alimentos (dosis diaria total: glecaprevir 300 mg y pibrentasvir 120 mg) [consulte Farmacología clínica (12.3)].

2.4 Dosis recomendada en pacientes pediátricos de 3 años o más

La dosis recomendada de MAVYRET en pacientes pediátricos de 3 a menos de 12 años se basa en el peso. Se recomienda el uso de los gránulos orales de MAVYRET para pacientes pediátricos de 3 a menos de 12 años que pesen menos de 45 kg. Los gránulos orales de MAVYRET en sobres son un fármaco de combinación fijo que contiene 50 mg de glecaprevir y 20 mg de pibrentasvir en cada sobre.

La dosis recomendada de MAVYRET en pacientes pediátricos de 12 años o más, o en pacientes pediátricos que pesen al menos 45 kg, es de tres comprimidos tomados a la misma hora una vez al día, con alimentos (dosis diaria total: 300 mg de glecaprevir y 120 mg de pibrentasvir).

Las dosis para pacientes pediátricos se muestran en la **Tabla 3**.

Tabla 3: Dosis recomendada en pacientes pediátricos de 3 años o más

Peso corporal (kg) o edad (años)	Dosis diaria de glecaprevir/pibrentasvir	Dosis de MAVYRET
Menos de 20 kg	150 mg/60 mg por día	Tres sobres de 50 mg/20 mg de gránulos orales una vez al día
20 kg a menos de 30 kg	200 mg/80 mg por día	Cuatro sobres de 50 mg/20 mg de gránulos orales una vez al día
30 kg a menos de 45 kg	250 mg/100 mg por día	Cinco sobres de 50 mg/20 mg de gránulos orales una vez al día
45 kg o más O 12 años o más	300 mg/120 mg por día	Tres comprimidos de 100 mg/40 mg una vez al día ¹ (consulte Dosis recomendada en adultos)

¹ Los pacientes pediátricos que pesen 45 kg o más y que no puedan tragar los comprimidos pueden tomar seis sobres de 50 mg/20 mg de gránulos orales una vez al día. No se ha estudiado la administración de gránulos orales en pacientes pediátricos con un peso superior a 45 kg [consulte *Farmacología clínica* (12.3)].

2.5 Preparación y administración de gránulos orales

Consulte las Instrucciones de uso completas de los gránulos orales de MAVYRET para obtener detalles sobre la preparación y administración.

- Los gránulos orales deben tomarse juntos, con alimentos, una vez al día. Además, los gránulos orales de la dosis diaria total deben espolvorearse sobre una pequeña cantidad de alimento blando con bajo contenido de agua que se adhiera a una cuchara y se deben tragar sin masticar (p. ej., mantequilla de cacahuate, crema de avellanas de chocolate, queso crema, mermelada espesa o yogur griego).
- Toda la mezcla de alimentos y los gránulos orales deben tragarse en los 15 minutos siguientes a la preparación; los gránulos orales no deben triturarse ni masticarse.
- No se recomiendan líquidos o alimentos que gotearían o se deslizarían por la cuchara, ya que el fármaco puede disolverse rápidamente y volverse menos eficaz.

2.6 Receptores de trasplante de hígado o riñón

MAVYRET se recomienda durante 12 semanas en pacientes de 3 años o más que son 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)].

2.7 Insuficiencia hepática

MAVYRET está contraindicado en pacientes con deterioro hepático moderado o grave (Child-Pugh B o C) o personas con antecedentes de descompensación hepática previa [consulte *Contraindicaciones* (4), *Advertencias y precauciones* (5.2), *Uso en poblaciones específicas* (8.7) y *Farmacología clínica* (12.3)].

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

MAVYRET está disponible en forma de comprimidos o gránulos para uso por vía oral.

- Comprimidos: de color rosa, de forma oblonga, recubiertos y tienen "NXT" grabado en uno de los lados. Cada comprimido contiene 100 mg de glecaprevir y 40 mg de pibrentasvir.
- Gránulos orales: gránulos recubiertos de color rosa y amarillo en sobres de dosis unitaria. Cada sobre contiene 50 mg de glecaprevir y 20 mg de pibrentasvir.

4 CONTRAINDICACIONES

- MAVYRET está contraindicado en pacientes con deterioro hepático moderado o grave (Child-Pugh B o C) o personas con antecedentes de descompensación hepática previa [consulte *Advertencias y precauciones* (5.2), *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 resultada (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 por 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 resultada, 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 descompensación o insuficiencia hepática en pacientes con evidencia de enfermedad hepática avanzada

Se han informado casos posteriores a la comercialización de descompensación o insuficiencia hepática, incluidos casos con desenlaces mortales, en pacientes tratados con regímenes que contenían inhibidores de la proteasa NS3/4A del VHC, incluido MAVYRET. Debido a que estos eventos son informados voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de modo confiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

La mayoría de los pacientes con desenlaces graves tenía evidencia de enfermedad hepática avanzada con deterioro hepático moderado o grave (Child-Pugh B o C) antes de iniciar la terapia con MAVYRET, incluidos algunos pacientes que se informaron como con cirrosis compensada con deterioro hepático leve (Child-Pugh A) al inicio pero con un evento de descompensación previo (es decir, antecedentes previos de ascitis, hemorragia varicosa, encefalopatía). Se informaron casos raros de descompensación o insuficiencia hepática en pacientes sin cirrosis o con cirrosis compensada (Child-Pugh A); muchos de estos pacientes tenían evidencia de hipertensión portal. También se produjeron eventos en pacientes que tomaban un medicamento concomitante no recomendado para la coadministración, o en pacientes con factores de confusión, como comorbilidades médicas o quirúrgicas graves relacionadas con el hígado. Los casos se produjeron generalmente dentro de las primeras 4 semanas de tratamiento (mediana de 27 días).

En pacientes con cirrosis compensada (Child-Pugh A) o con evidencia de enfermedad hepática avanzada, como hipertensión portal, realice análisis de laboratorio hepáticos según esté clínicamente indicado; y monitorea a los pacientes para detectar signos y síntomas de descompensación hepática, como la presencia de ictericia, ascitis, encefalopatía hepática y hemorragia varicosa. Interrumpa el uso de MAVYRET en los pacientes que desarrollen evidencia de descompensación o insuficiencia hepática.

MAVYRET está contraindicado en pacientes con deterioro hepático moderado a grave (Child-Pugh B o C) o personas con antecedentes de descompensación hepática previa [consulte *Contraindicaciones* (4), *Reacciones adversas* (6.1), *Uso en poblaciones específicas* (8.7) y *Farmacología clínica* (12.3)].

5.3 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 sujetos 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 registro de fase 2 y 3 que evaluaron aproximadamente a 2,300 adultos 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 los 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 sujetos sin cirrosis

ENDURANCE-2

Entre los 302 adultos infectados por el genotipo 2 del VHC sin tratamiento previo o con tratamiento previo con PRS, sin cirrosis, 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 4**. En los 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 4. 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 durante 12 semanas (N=202) %	Placebo durante 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 5**. En los 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 5. 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* durante 8 semanas (N=157) %	MAVYRET durante 12 semanas (N=233) %	DCV ¹ + SOF ² durante 12 semanas (N=115) %
Dolor de cabeza	16	17	15
Fatiga	11	14	12
Náuseas	9	12	12
Diarrea	7	3	3

¹ DCV = daclatasvir

² SOF = sofosbuvir

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

Reacciones adversas en sujetos con cirrosis compensada (Child-Pugh A)

La seguridad de MAVYRET en sujetos con los GT 1, 2, 3, 4, 5 o 6 del VHC, con cirrosis compensada, se basa en los datos de 288 adultos de ensayos de registro de fase 2/3 tratados con MAVYRET durante 12 semanas o más y 343 sujetos de EXPEDITION-8 tratados con MAVYRET durante 8 semanas. En general, las reacciones adversas observadas fueron congruentes con aquellas observadas en los estudios clínicos de MAVYRET en sujetos sin cirrosis [consulte Estudios clínicos (14)].

En los ensayos de registro de fase 2/3, las reacciones adversas informadas en una cantidad equivalente o superior al 5 % de los sujetos con cirrosis compensada (n=288) tratados en todas las duraciones de MAVYRET fueron fatiga (15 %), dolor de cabeza (14 %), náuseas (8 %), diarrea (6 %) y prurito (6 %). En EXPEDITION-8, las reacciones adversas informadas en una cantidad equivalente o superior al 5 % de los sujetos con cirrosis compensada (n=343) fueron fatiga (8 %), prurito (7 %) y dolor de cabeza (6 %). Ninguno de los sujetos con cirrosis compensada en los ensayos de registro de fase 2/3 (sin deterioro renal grave) o en EXPEDITION-8 interrumpió el tratamiento con MAVYRET debido a una reacción adversa.

Reacciones adversas en sujetos con deterioro renal grave, incluidos los 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 adultos (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 adultos (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 se evaluó en 100 adultos 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.

Reacciones adversas en personas que se inyectan fármacos (PWID) y en aquellos que reciben tratamiento asistido con medicamentos (MAT) para el trastorno por consumo de opioides

La seguridad de MAVYRET en personas que se inyectan fármacos (People Who Inject Drugs, PWID) con infección por los GT 1, 2, 3, 4, 5 o 6 del VHC se basa en los datos de adultos y adolescentes de ensayos en fase 2 y 3 en los que 62 sujetos se identificaron como PWID con consumo actual/reciente (definido como el uso de drogas inyectables notificado por el propio paciente en los 12 meses anteriores al inicio del tratamiento con MAVYRET) y 3,282 sujetos no notificaron el uso de drogas inyectables (no PWID).

Entre las PWID con consumo actual/reciente, las reacciones adversas observadas en una cantidad equivalente o superior al 5 % de los sujetos fueron fatiga (16 %), dolor de cabeza (13 %), diarrea (6 %) y náuseas (6 %). Entre los sujetos que no son PWID, las reacciones adversas observadas en una cantidad equivalente o superior al 5 % fueron dolor de cabeza (7 %) y fatiga (6 %). Reacciones adversas graves o reacciones adversas que provocaron la interrupción del tratamiento en un sujeto PWID con consumo actual/reciente (2 %) en comparación con menos del 1 % en sujetos que no son PWID [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.8) y Estudios clínicos (14.9)*].

Entre los 225 sujetos que informaron uso concomitante de MAT para el trastorno por consumo de opioides, las reacciones adversas observadas en una cantidad equivalente o superior al 5 % de los sujetos fueron dolor de cabeza (15 %), fatiga (12 %), náuseas (11 %) y diarrea (6 %). Entre los 4,098 sujetos que no reciben MAT, las reacciones adversas observadas en una cantidad equivalente o superior al 5 % fueron dolor de cabeza (9 %), fatiga (8 %) y náuseas (5 %). No se observaron reacciones adversas graves o reacciones adversas que provocaron la interrupción del tratamiento entre los sujetos que reciben MAT y fueron experimentadas por menos del 1 % de los sujetos que no reciben MAT [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.8) y Estudios clínicos (14.9)*].

Reacciones adversas en sujetos pediátricos de 3 años o más

La seguridad de MAVYRET en adolescentes infectados por los GT 1, 2, 3 o 4 del VHC se basa en datos de un ensayo de fase 2/3, abierto, en 47 sujetos de 12 años a menos de 18 años sin cirrosis tratados con MAVYRET durante 8 o 16 semanas (DORA-Parte 1). Las reacciones adversas que se observaron en sujetos de 12 a menos de 18 años fueron coherentes con las que se observaron en los ensayos clínicos de MAVYRET en adultos. La única reacción adversa observada en una cantidad equivalente o superior al 5 % de los sujetos que recibieron MAVYRET en DORA Parte 1 fue fatiga (6 %). Ningún sujeto suspendió o interrumpió el tratamiento con MAVYRET debido a una reacción adversa.

La seguridad de MAVYRET en sujetos pediátricos de 3 años a menos de 12 años infectados por los GT 1, 2, 3 o 4 del VHC se basa en datos de un ensayo de fase 2/3, abierto, en 80 sujetos de 3 años a menos de 12 años sin cirrosis tratados con gránulos orales de MAVYRET basado en el peso durante 8, 12 o 16 semanas (DORA-Parte 2). Las reacciones adversas que se observaron en sujetos de 3 años a menos de 12 años fueron coherentes con las que se observaron en los ensayos clínicos de MAVYRET en adultos, con la excepción de vómitos (que se produjeron en el 8 %), erupción y dolor abdominal superior (cada uno de ellos se produjo en el 4 %), que se observaron con más frecuencia en sujetos pediátricos menores de 12 años en comparación con los adultos. Otras reacciones adversas observadas en el 5 % o más de los pacientes que recibieron MAVYRET en DORA-Parte 2 incluyen fatiga y dolor de cabeza, cada una de las cuales se produjo en el 8 %. Un sujeto interrumpió el tratamiento debido a una reacción adversa de erupción eritematosa (grado 3). Todas las demás reacciones adversas fueron de grado 1 o 2 y ningún sujeto interrumpió el tratamiento debido a una reacción adversa [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.4), Estudios clínicos (14.10)*].

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 adultos tratados con MAVYRET en comparación con 0 % en placebo; estas elevaciones se observaron en el 1.2 % de los sujetos adultos de los ensayos de fase 2 y 3.

En los sujetos adultos con cirrosis compensada (Child-Pugh A), el 17 % experimentó elevaciones de la bilirrubina tempranas y transitorias posteriores al inicio por encima del límite superior de lo normal. Estas elevaciones de la bilirrubina fueron normalmente inferiores a dos veces el límite superior de lo normal, se produjeron en general dentro de las primeras 2 semanas de tratamiento y se resolvieron con la continuación del tratamiento. Los sujetos con cirrosis compensada y elevaciones de la bilirrubina no tuvieron aumentos concurrentes de ALT o AST ni signos de descompensación o insuficiencia hepática; y estos eventos de laboratorio no produjeron la interrupción del tratamiento. 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. Pocos sujetos experimentaron ictericia o ictericia ocular, y los niveles totales de bilirrubina disminuyeron después de completar MAVYRET.

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de MAVYRET® (glecaprevir and pibrentasvir) posterior a la aprobación. Debido a que estas reacciones fueron informadas voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de modo confiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Angioedema

Trastornos hepato biliares: Descompensación hepática, insuficiencia hepática [consulte Advertencias y precauciones (5.2)].

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-glycoprotein, 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.

7.2 Mecanismos para el posible efecto de otros fármacos sobre MAVYRET

El glecaprevir y el pibrentasvir son sustratos de la P-gp 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 u OATP1B1/3 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de glecaprevir 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 (5.3) y Farmacología clínica (12.3)].

7.3 Interacciones establecidas y otras posibles interacciones farmacológicas

La eliminación de la infección por VHC con antivirales de acción directa puede producir cambios en la función hepática, que pueden afectar el uso seguro y eficaz de los medicamentos concomitantes. Por ejemplo, se han informado alteraciones del control de glucosa en sangre que provocaron hipoglucemia sintomática grave en pacientes diabéticos en informes de casos posteriores a la comercialización y estudios epidemiológicos publicados. Para el manejo de la hipoglucemia en estos casos fue necesario interrumpir o modificar la dosis de los medicamentos concomitantes utilizados para el tratamiento de la diabetes.

Se recomienda un monitoreo frecuente de los parámetros de laboratorio relevantes (p. ej., índice internacional normalizado [INR] en pacientes que toman warfarina; niveles de glucosa en sangre en pacientes diabéticos) o de las concentraciones de los medicamentos concomitantes, como los sustratos de CYP P450 con un índice terapéutico estrecho (p. ej., determinados inmunosupresores) para garantizar el uso seguro y eficaz. Pueden ser necesarios ajustes de la dosis de los medicamentos concomitantes.

La **Tabla 6** presenta el efecto de MAVYRET sobre las concentraciones de los fármacos coadministrados y el efecto de los fármacos coadministrados sobre el glecaprevir y el pibrentasvir [consulte *Contraindicaciones (4)*, *Advertencias y precauciones (5.3)* y *Farmacología clínica (12.3)*]. Todos los estudios de interacción se realizaron en adultos.

Tabla 6. Interacciones farmacológicas posiblemente significativas identificadas en estudios de interacción farmacológica

Clase de fármaco concomitante: Nombre del fármaco	Efecto en la concentración	Comentarios clínicos
Antiarrítmicos:		
Digoxina	↑ digoxina	Mida las concentraciones de digoxina en suero antes de iniciar MAVYRET. Reduzca las concentraciones de digoxina disminuyendo la dosis en aproximadamente un 50 % o modificando la frecuencia de la dosis y continúe con el monitoreo.
Anticoagulantes:		
Dabigatrán etexilato	↑ dabigatrán	Si se coadministran MAVYRET y dabigatrán etexilato, consulte la información de prescripción de dabigatrán etexilato para las modificaciones de dosis de dabigatrán etexilato en combinación con inhibidores de P-gp en un contexto de deterioro renal.

Clase de fármaco concomitante: Nombre del fármaco	Efecto en la concentración	Comentarios clínicos
Anticonvulsivos:		
Carbamazepina	↓ glecaprevir ↓ pibrentasvir	La coadministración puede dar lugar a un efecto terapéutico reducido de MAVYRET y no se recomienda.
Antimicobacterianos:		
Rifampicina	↓ glecaprevir ↓ pibrentasvir	La coadministración está contraindicada debido a la posible pérdida de efecto terapéutico [consulte <i>Contraindicaciones (4)</i>].
Productos que contienen etinilestradiol:		
Medicamentos que contienen etinilestradiol, como los anticonceptivos orales combinados	↔ glecaprevir ↔ pibrentasvir	La coadministración de MAVYRET puede aumentar el riesgo de elevaciones de la ALT y no se recomienda.
Productos a base de hierbas:		
Hierba de San Juan (<i>hypericum perforatum</i>)	↓ glecaprevir ↓ pibrentasvir	La coadministración puede dar lugar a un efecto terapéutico reducido de MAVYRET y no se recomienda.
Agentes antivirales para el VIH:		
Atazanavir	↑ glecaprevir ↑ pibrentasvir	La coadministración está contraindicada debido a un aumento del riesgo de elevaciones de la ALT [consulte <i>Contraindicaciones (4)</i>].
Darunavir Lopinavir Ritonavir	↑ glecaprevir ↑ pibrentasvir	No se recomienda la coadministración.
Efavirenz	↓ glecaprevir ↓ pibrentasvir	La coadministración puede dar lugar a un efecto terapéutico reducido de MAVYRET y no se recomienda.
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa:		
Atorvastatina Lovastatina Simvastatina	↑ atorvastatina ↑ lovastatina ↑ simvastatina	La coadministración puede aumentar la concentración de atorvastatina, lovastatina y simvastatina. La mayor concentración de estatinas puede aumentar el riesgo de miopatía, incluida la rabdomiólisis. No se recomienda la coadministración con estas estatinas.
Pravastatina	↑ pravastatina	La coadministración puede aumentar la concentración de pravastatina. La mayor concentración de estatinas puede aumentar el riesgo de miopatía, incluida la rabdomiólisis. Reduzca la dosis de pravastatina en un 50 % cuando se coadministra con MAVYRET.
Rosuvastatina	↑ rosuvastatina	La coadministración puede aumentar significativamente la concentración de rosuvastatina. La mayor concentración de estatinas puede aumentar el riesgo de miopatía, incluida la rabdomiólisis. La rosuvastatina puede administrarse con MAVYRET en una dosis que no exceda los 10 mg.
Fluvastatina Pitavastatina	↑ fluvastatina ↑ pitavastatina	La coadministración puede aumentar las concentraciones de fluvastatina y pitavastatina. La mayor concentración de estatinas puede aumentar el riesgo de miopatía, incluida la rabdomiólisis. Use la dosis aprobada más baja de fluvastatina o pitavastatina. Si se necesitan dosis más altas, use la dosis de estatina necesaria más baja en función de una evaluación de riesgo/beneficio.
Inmunosupresores:		
Ciclosporina	↑ glecaprevir ↑ 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 10 y 11</i> . ↑ = aumento; ↓ = disminución; ↔ = ningún efecto		

7.4 Tratamiento asistido con medicamentos (MAT) para el trastorno por consumo de opioides

No se requiere ningún ajuste de la dosis de metadona o buprenorfina/naloxona cuando se usan de forma concomitante con MAVYRET. No hay información suficiente como para hacer una recomendación con respecto al uso concomitante de naltrexona con MAVYRET.

7.5 Fármacos sin interacciones clínicamente significativas observadas con MAVYRET

No se requiere ningún ajuste de dosis cuando se coadministra MAVYRET con los siguientes medicamentos: abacavir, amlodipina, cafeína, dextrometorfano, dolutegravir, elvitegravir/cobicistat, emtricitabina, felodipina, lamivudina, lamotrigina, losartán, midazolam, 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; glecaprevir) o 51 y 1.5 veces (ratones hembra y conejas, 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 glecaprevir sobre el desarrollo en conejas, dado que la exposición a glecaprevir 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 hembra, en los cuales las exposiciones sistémicas maternas (área bajo a curva [area under the curve, AUC]) a glecaprevir 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

Glecaprevir

El glecaprevir 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 conejas, la exposición más alta a glecaprevir alcanzada fue del 7 % (0.07 veces) de la exposición en seres humanos a la RHD. En consecuencia, no hay datos disponibles en conejas durante la organogénesis para las exposiciones sistémicas a glecaprevir a exposiciones equivalentes o superiores en seres humanos a la RHD.

En el estudio de desarrollo pre/postnatal en ratas, se administró glecaprevir 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 hembra) y 1.5 veces (conejas) las exposiciones en seres humanos a la RHD.

En el estudio de desarrollo pre/postnatal en ratones hembra, 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 afección 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 es necesario ajustar la dosis de MAVYRET en pacientes pediátricos de 12 años o más o que pesen al menos 45 kg. La dosis recomendada de MAVYRET en pacientes pediátricos de 3 a menos de 12 años se basa en el peso [*consulte Dosificación y administración (2.2, 2.4), Farmacología clínica (12.3) y Estudios clínicos (14.10)*].

La seguridad, la eficacia y la farmacocinética de MAVYRET en pacientes pediátricos infectados con el GT 1, 2, 3 o 4 del VHC de 3 años o más se basa en datos de un ensayo abierto en 127 sujetos sin cirrosis de 3 años a menos de 18 años, ya sea sin tratamiento previo (n=114) o con tratamiento previo (n=13) y recibieron MAVYRET durante 8, 12 o 16 semanas (DORA Parte 1 y Parte 2). Las reacciones adversas que se observaron en sujetos de 3 años a menos de 18 años fueron coherentes con las que se observaron en ensayos clínicos de MAVYRET en adultos, con la excepción de vómitos, erupción y dolor abdominal superiores, que se observaron con más frecuencia en sujetos pediátricos menores de 12 años en comparación con adultos [*consulte Reacciones adversas (6.1)*].

Los resultados de la eficacia observados en este ensayo fueron congruentes con aquellos observados en los estudios clínicos de MAVYRET en adultos [*consulte Estudios clínicos (14.10)*].

En pacientes pediátricos con cirrosis, antecedentes de un trasplante de riñón o hígado, o infección por los GT 5 o 6 del VHC, la seguridad y la eficacia de MAVYRET están respaldadas por las exposiciones comparables a glecaprevir y pibrentasvir observadas entre pacientes pediátricos y adultos [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de MAVYRET en niños menores de 3 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 Insuficiencia renal

No se requiere ningún 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 Insuficiencia hepática

No se requiere ningún ajuste de la dosis de MAVYRET en pacientes con deterioro hepático leve (Child-Pugh A). MAVYRET no ha sido evaluado y está contraindicado en pacientes infectados por el VHC con deterioro hepático moderado o grave (Child-Pugh B o Child-Pugh C) o en personas con antecedentes de descompensación hepática previa [*consulte Contraindicaciones (4)*]. Se han informado casos posteriores a la comercialización de descompensación o insuficiencia hepática en estos pacientes [*consulte Advertencias y precauciones (5.2)*]. Se produjeron exposiciones más altas de glecaprevir y pibrentasvir en sujetos con deterioro hepático grave (Child-Pugh C) [*consulte Farmacología clínica (12.3)*].

8.8 Personas que se inyectan drogas (PWID) y aquellas que reciben tratamiento asistido con medicamentos (MAT) para el trastorno por consumo de opioides

No se requiere ningún ajuste de la dosis de MAVYRET en PWID ni en aquellos que reciben MAT para el trastorno por consumo de opioides. En los ensayos clínicos de MAVYRET, la seguridad y la eficacia fueron similares entre los sujetos que se autoidentificaron como PWID con consumo actual/reciente, aquellos que habían sido PWID con consumo en el pasado y quienes no notificaron antecedentes de uso de drogas inyectables. La seguridad y eficacia de la MAVYRET también fueron similares entre los pacientes que notificaron MAT concomitante para el trastorno por consumo de opioides y los que no notificaron MAT concomitante [*consulte Reacciones adversas (6.1), Interacciones farmacológicas (7.4) y Estudios clínicos (14.9)*].

10 SOBREDOSIS

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

11 DESCRIPCIÓN

MAVYRET® (glecaprevir y pibrentasvir) contiene glecaprevir, un inhibidor de la proteína NS3/4A del VHC, y pibrentasvir, un inhibidor de la NSSA del VHC. MAVYRET está disponible en forma de comprimido de dosis fija combinada o en gránulos recubiertos en sobres de dosis unitaria para administración oral.

Comprimidos de glecaprevir/pibrentasvir de liberación inmediata, recubiertos

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

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

Los comprimidos no contienen gluten.

Glecaprevir/pibrentasvir gránulos orales recubiertos

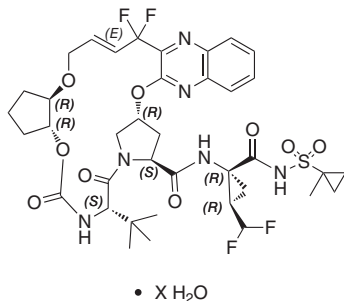
Los gránulos orales de MAVYRET son pequeños, rosas y amarillos y se suministran en sobres de dosis unitarias para administración oral. Cada dosis unitaria de los gránulos orales de MAVYRET en sobres contiene 50 mg de glecaprevir y 20 mg de pibrentasvir y los siguientes ingredientes inactivos: dióxido de silicio coloidal, copovidona (tipo K 28), croscarmelosa sódica, hipromelosa 2910, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, monohidrato de lactosa, polietilenglicol/macrogol 3350, monacrilato de propilenglicol (tipo II), estearil fumarato de sodio, dióxido de titanio y succinato de polietilenglicol estabilizado con vitamina E (tocoferol).

Los gránulos orales 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]trioxadiazacliclononadecino[11,12-b]quinoxalina-10-hidrato de carboxamida.

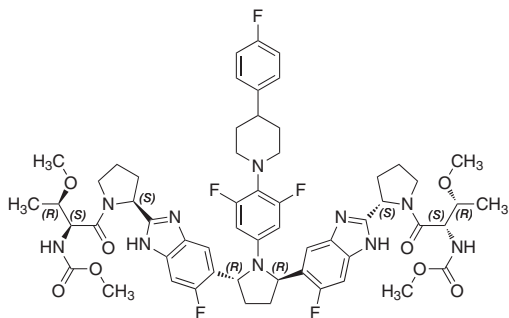
La fórmula molecular es C₃₈H₄₆F₄N₆O₉S (anhidrato) y el peso molecular del principio activo es 838.87 g/mol (anhidrato). La concentración de glecaprevir se basa en el glecaprevir anhidro. El glecaprevir es un polvo cristalino blanco a blanquecino con una solubilidad inferior a 0.1 a 0.3 mg/ml en un rango 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:



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



12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Mecanismo de acción

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

12.2 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 7**. Los parámetros farmacocinéticos en estado estable de glecaprevir y pibrentasvir en sujetos infectados por el VHC, sin cirrosis se incluyen en la **Tabla 8**. En el caso de los gránulos relativos a los comprimidos en sujetos adultos sanos en condiciones de no ayuno, los cocientes de la media geométrica (geometric mean ratios, GMR) de glecaprevir y pibrentasvir C_{máx} fueron de 0.664 y 1.137, el AUC_{inf} fue de 0.795 y 1.219, y el C₂₄ fue de 0.917 y 1.174. Estas diferencias no se consideraron clínicamente significativas.

Tabla 7. Propiedades farmacocinéticas de los componentes de MAVYRET en sujetos sanos

	Glecaprevir	Pibrentasvir
Absorción		
T _{máx} (h) ^a de comprimidos	5.0	5.0
T _{máx} (h) ^a de gránulos orales	3.0	5.0
Efecto de una comida (en comparación con el ayuno) ^b en comprimidos	↑ 83 %-163 %	↑ 40 %-53 %
Efecto de una comida (en comparación con el ayuno) ^b en gránulos orales	↑ 131 %-167 %	↑ 56 %-114 %
Distribución		
% de unión a las proteínas plasmáticas humanas	97.5	>99.9
Relación sangre a plasma	0.57	0.62
Eliminación		
t _{1/2} (h)	6	13
Metabolismo	secundario, CYP3A	Ninguno
Vía principal de excreción	biliar-fecal	biliar-fecal
% de la dosis excretada en la orina ^c	0.7	0
% de la dosis excretada en las heces ^c	92.1	96.6

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

Tabla 8. 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 ^b	Pibrentasvir ^c
C _{máx} (ng/ml) ^a	597 (114)	110 (49)
AUC _{24,ss} (ng•h/ml) ^a	4800 (122)	1430 (57)
C _{mín,ss} (ng/ml) ^a	13.0 (334)	18.9 (92)

a. Media geométrica (%CV) de los valores de C_{máx}, AUC_{24,ss} y C_{mín,ss} estimados individualmente
b. En relación con los sujetos sanos, glecaprevir C_{máx} fue un 51 % más bajo, AUC_{24,ss} fue similar (diferencia del 10 %) y C_{mín,ss} fue un 157 % más alto en los sujetos infectados por el VHC sin cirrosis
c. En relación con los sujetos sanos, pibrentasvir C_{máx} fue un 63 % más bajo, AUC_{24,ss} fue un 34 % más bajo y C_{mín,ss} fue un 37 % más bajo en los sujetos infectados por el VHC sin cirrosis

Poblaciones específicas

Pacientes pediátricos

La farmacocinética de glecaprevir y pibrentasvir se determinó en sujetos pediátricos de 3 años o más infectados por el VHC que recibieron una dosis diaria de MAVYRET como se describe a continuación en la **Tabla 9**. Los GMR de glecaprevir y pibrentasvir C_{máx} y AUC₂₄ en pacientes pediátricos infectados por el VHC en comparación con adultos oscilaron entre 1.58 y 2.68 y entre 0.965 y 1.64, respectivamente. Los GMR de la C_{mín}

de glecaprevir oscilaron entre 0.292 y 0.954 y los GMR de la C_{mín} de pibrentasvir oscilaron entre 0.794 y 1.93. Todos los valores de los parámetros farmacocinéticos de glecaprevir y pibrentasvir en pacientes pediátricos estuvieron dentro del rango observado en los sujetos adultos. Estas diferencias no se consideraron clínicamente significativas. No se han establecido la farmacocinética de glecaprevir y pibrentasvir en niños menores de 3 años.

Tabla 9. Parámetros farmacocinéticos de glecaprevir (GLE) y pibrentasvir (PIB) en sujetos pediátricos infectados por el VHC

Edad y peso (kg)	N	Dosis diaria total de GLE/PIB (mg)	Parámetro farmacocinético	Media geométrica (% CV)	
				GLE	PIB
De 12 a <18 años, ≥45 kg	14	300/120	AUC ₂₄ (ng•h/ml)	4790 (72)	1380 (40)
			C _{máx} (ng/ml)	1040 (86)	174 (36)
			C _{mín} (ng/ml)	3.79 (82)	15.0 (61)
De 9 a <12 años, de 30 a <45 kg	13	250/100	AUC ₂₄ (ng•h/ml)	7870 (209)	2200 (99)
			C _{máx} (ng/ml)	1370 (169)	225 (72)
			C _{mín} (ng/ml)	12.4 (856)	36.5 (164)
De 6 a <9 años, de 20 a <30 kg	13	200/80	AUC ₂₄ (ng•h/ml)	6860 (142)	1640 (63)
			C _{máx} (ng/ml)	1600 (155)	197 (52)
			C _{mín} (ng/ml)	7.44 (383)	19.4 (103)
De 3 a <6 años, de 12 a <20 kg	12	150/60	AUC ₂₄ (ng•h/ml)	7520 (205)	1790 (58)
			C _{máx} (ng/ml)	1530 (280)	233 (48)
			C _{mín} (ng/ml)	6.58 (318)	17.9 (119)

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 [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 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 el pibrentasvir en función de la edad (de 12 a 88 años), el sexo, la raza/ el origen étnico o el peso corporal (45 kg o más). Los pacientes menores de 12 años y con un peso inferior a 45 kg reciben la dosis en función del peso corporal [consulte Dosificación y administración (2.4)].

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 10 y 11 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 10. 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 _{máx}	AUC	C _{mín}
Atazanavir + ritonavir	300 + 100 una vez al día	300/120 una vez al día ^a	12	GLE	≥4.06 (3.15, 5.23)	≥6.53 (5.24, 8.14)	≥14.3 (9.85, 20.7)
					PIB	≥1.29 (1.15, 1.45)	≥1.64 (1.48, 1.82)

Fármaco coadministrado	Régimen del fármaco coadministrado (mg)	Régimen de GLE/PIB (mg)	N	DAA	Relación de valor central (IC del 90 %)		
					C _{máx}	AUC	C _{mín}
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 ^b	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 ^c	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 11. 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 _{máx}	AUC	C _{mín}
Abacavir	ABC/DTG/3TC 600/50/300 una vez al día	300/120 una vez al día	12	↔	↔	1.31 (1.05, 1.63)
Atorvastatina	10 una vez al día	400/120 una vez al día	11	22.0 (16.4, 29.6)	8.28 (6.06, 11.3)	--
Caféina	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)	↔
Dextro-metorfano	Hidrobromuro de dextrometorfano 30 dosis única	300/120 una vez al día	12	0.70 (0.61, 0.81)	0.75 (0.66, 0.85)	--
Digoxina	0.5 dosis única	400/120 una vez al día	12	1.72 (1.45, 2.04)	1.48 (1.40, 1.57)	--
Etinilestradiol (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)
Etinilestradiol	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)	--
Losartán ácido carboxílico				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)	--
Lovastatina ácido				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)	--

Fármaco coadministrado	Régimen del fármaco coadministrado (mg)	Régimen de GLE/PIB (mg)	N	Relación de valor central (IC del 90 %)		
				C _{máx}	AUC	C _{mín}
Pravastatina	10 una vez al día	400/120 una vez al día	12	2.23 (1.87, 2.65)	2.30 (1.91, 2.76)	--
Raltegravir	400 dos veces al día	300/120 una vez al día	12	1.34 (0.89, 1.98)	1.47 (1.15, 1.87)	2.64 (1.42, 4.91)
Rilpivirina	25 una vez al día	300/120 una vez al día	12	2.05 (1.73, 2.43)	1.84 (1.72, 1.98)	1.77 (1.59, 1.96)
Rosuvastatina	5 una vez al día	400/120 una vez al día	11	5.62 (4.80, 6.59)	2.15 (1.88, 2.46)	--
Simvastatina	Simvastatina 5 una vez al día	300/120 una vez al día	12	1.99 (1.60, 2.48)	2.32 (1.93, 2.79)	--
Simvastatina ácido				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 IC₅₀ 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 EC₅₀ de 0.08-4.6 nM contra aislados de laboratorio y clínicos de los subtipos 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 3b, 4a, 4d, 5a y 6a. El pibrentasvir tuvo valores medios de EC₅₀ de 0.5-15.6 pM contra aislados de laboratorio y clínicos de los subtipos 1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 3b, 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 Q80R de la NS3 en el genotipo 3a provocó una reducción 21 veces superior en la susceptibilidad al glecaprevir, mientras que las sustituciones Q80 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 un replicón del genotipo 3b, la presencia de polimorfismos de origen natural K30 y M31 en NS5A redujo la susceptibilidad al pibrentasvir en 24 veces, en relación con la actividad de pibrentasvir en un replicón del genotipo 3a. La introducción de una sustitución de NS5A Y93H en un replicón del genotipo 3b redujo aún más la susceptibilidad al pibrentasvir en 6336 veces.

En estudios clínicos

Estudios en sujetos sin tratamiento previo y con tratamiento previo con interferón pegilado, ribavirina 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 durante 8, 12 o 16 semanas en estudios clínicos de registro 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.

De 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 y después del tratamiento.

Estudios en sujetos con o sin cirrosis, con tratamiento previo con inhibidores de la proteasa NS3/4A 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 iniciales de aminoácidos del VHC 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 iniciales de aminoácidos 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 ensayos de registro, el subtipo 3a del VHC fue el subtipo del genotipo 3 predominante general y se detectó en >99 % de los sujetos infectados por el genotipo 3 de los EE. UU. En sujetos infectados por el genotipo 3a sin tratamiento previo, sin cirrosis, que recibieron MAVYRET durante 8 semanas, se detectó un polimorfismo A30K de NS5A en 10 % (18/179) de los sujetos, de los cuales el 78 % (14/18) logró una respuesta virológica sostenida (sustained virological response, SVR) a las 12 semanas (SVR12). Los datos disponibles son limitados como para caracterizar el impacto del polimorfismo A30K en los sujetos infectados por el genotipo 3a, con cirrosis (n=3 que recibieron MAVYRET durante 8 semanas, todos lograron una SVR12) o tratamiento previo (n=1 que recibió MAVYRET durante 16 semanas, recidiva). En los ensayos de fase 2 y 3 combinados, incluidos los ensayos EXPEDITION-8, VOYAGE-1 y VOYAGE-2 posteriores al registro, el 94 % (15/16) de los sujetos infectados por el genotipo 3a 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. En los ensayos VOYAGE-1 y VOYAGE-2 realizados en China, Singapur y Corea del Sur, el 50 % (20/40) de los sujetos infectados con el genotipo 3 tenían subtipo 3b, de los cuales 14 (70 %) lograron una SVR12 con duraciones de MAVYRET de 8, 12 o 16 semanas [consulte Estudios clínicos (14.4)]. Se detectaron polimorfismos de origen natural K30 y M31 en NS5A en el 95 % (19/20) y el 100 % (20/20) de los sujetos infectados por el genotipo 3b.

Resistencia cruzada

En función de los patrones de resistencia observados en los estudios de réplica de cultivo celular y los sujetos infectados por el VHC, es posible la resistencia cruzada entre glecaprevir y otros IP de la NS3/4A del VHC y entre el pibrentasvir y otros inhibidores de la NS5A del VHC. No se espera 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 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 12** resume los ensayos clínicos realizados para respaldar la eficacia de MAVYRET® (glecaprevir and pibrentasvir) 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 12. Ensayos clínicos realizados con MAVYRET en sujetos con infección por los genotipos 1, 2, 3, 4, 5 o 6 del VHC y enfermedad hepática compensada

Genotipo (GT)	Ensayo clínico (Número de NCT)	Duración del tratamiento*
Sujetos TN y PRS-TE sin cirrosis		
GT 1**	ENDURANCE-1 (NCT02604017)	MAVYRET durante 8 (n=351) o 12 semanas (n=352)
GT 2	SURVEYOR-2 (NCT02243293)	MAVYRET durante 8 semanas (n=197)
GT 3	ENDURANCE-3 (NCT02640157)	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)
GT 4, 5, 6	ENDURANCE-5,6 (NCT02966795)	MAVYRET durante 8 semanas (GT 5, n=20; GT 6, n=55)
	SURVEYOR-2	MAVYRET durante 8 semanas (GT 4, n=46; GT 5, n=2; GT 6, n=10)
GT 1, 2, 3, 6	VOYAGE-1 (NCT03222583)	MAVYRET durante 8 (n=356) o 16 semanas (n=6; GT 3 PRS-TE únicamente)
Sujetos TN y PRS-TE con cirrosis compensada		
GT 1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION-1 (NCT02642432)	MAVYRET durante 12 semanas (n=146)
GT 1, 2, 3, 4, 5, 6	EXPEDITION-8 (NCT03089944)	MAVYRET durante 8 semanas (n=343) (TN únicamente)
GT 3	SURVEYOR-2	MAVYRET durante 16 semanas (PRS-TE únicamente) (n=47)
GT 5, 6	ENDURANCE-5,6	MAVYRET durante 12 semanas (GT 5, n=3; GT 6, n=6)
GT 1, 2, 3, 4, 6	VOYAGE-2 (NCT03235349)	MAVYRET durante 12 (n=157) o 16 semanas (n=3; GT 3 PRS-TE únicamente)
Sujetos con ERC en estadio 4 y 5, sin cirrosis o con cirrosis compensada		
GT 1-6	EXPEDITION-4 (NCT02651194)	MAVYRET durante 12 semanas (n=104)
Sujetos con tratamiento previo con un IP o un inhibidor de NS5A, sin cirrosis o con cirrosis compensada		
GT 1	MAGELLAN-1 (NCT02446717)	MAVYRET durante 12 (n=25) o 16 semanas (n=17)
Sujetos coinfectados por el VHC/VIH-1, sin cirrosis o con cirrosis compensada		
GT 1, 2, 3, 4, 6	EXPEDITION-2 (NCT02738138)	MAVYRET durante 8 (n=137) o 12 semanas (n=16)
Receptores de trasplante de hígado o riñón, sin cirrosis		
GT 1, 2, 3, 4, 6	MAGELLAN-2 (NCT02692703)	MAVYRET durante 12 semanas (n=100)
Sujetos adolescentes (12 a menos de 18 años)		
GT 1, 2, 3, 4**	DORA (Parte 1) (NCT03067129)	MAVYRET durante 8 (n=44) o 16 semanas (n=3)
Sujetos pediátricos (de 3 a menos de 12 años)		
GT 1, 2, 3, 4**	DORA (Parte 2) (NCT03067129)	MAVYRET durante 8 (n=78) o 12 (n=1), o 16 semanas (n=1)

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 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 o el estado de cirrosis. Para la dosis recomendada en pacientes adultos y pediátricos de 3 años o más [consulte *Dosificación y administración* (2.2, 2.3, 2.4)].

** ENDURANCE-1 incluyó a 33 sujetos coinfectados por el VIH-1. DORA incluyó a 3 sujetos coinfectados 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-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 recidiva se definió como ARN del VHC ≥ LLOQ después de la respuesta de fin del 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 o sofosbuvir (PRS), sin cirrosis o con cirrosis compensada (Child-Pugh A)

De los 2,152 sujetos sin cirrosis o con cirrosis compensada, sin tratamiento previo o con tratamiento previo con combinaciones de interferón pegilado, ribavirina o sofosbuvir (PRS) tratados en los estudios de registro, 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 o 6 del VHC, el 13 % tenía ≥65 años, el 54 % eran hombres, el 5 % era de raza negra, el 12 % tenía cirrosis, el 20 % tenía un índice de masa corporal de al menos 30 kg por m²; y la mediana del nivel de ARN del VHC inicial fue de 6.2 log₁₀ UI/ml.

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

La eficacia de MAVYRET en sujetos sin tratamiento previo o con tratamiento previo con combinaciones de interferón pegilado, ribavirina o sofosbuvir (PRS) con infección crónica por los genotipos 1, 2, 4, 5 o 6 del VHC, sin cirrosis, se estudió en tres ensayos de 8 semanas de duración: ENDURANCE-1, ENDURANCE-5,6 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=333 coinfectados). La **Tabla 13** presenta la SVR12 en sujetos infectados por el genotipo 1 tratados con MAVYRET para el grupo de tratamiento de 8 semanas. Debido a la eficacia numéricamente similar, MAVYRET se recomienda durante 8 semanas para sujetos con 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 13. ENDURANCE-1: eficacia en adultos sin tratamiento previo o con tratamiento previo con PRS, con infección por el genotipo 1 del VHC, sin cirrosis

	MAVYRET durante 8 semanas
	GT 1 N=351
SVR12	99 % (348/351)
Resultado para los sujetos sin SVR12	
FV durante el tratamiento	<1 % (1/351)
Recidiva	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) y ENDURANCE-5,6, se agrupan por genotipo, según corresponde, en la **Tabla 14**.

Tabla 14. SURVEYOR-2 (Parte 2 y Parte 4) y ENDURANCE-5,6: 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

	MAVYRET durante 8 semanas			
	GT 2 N=197	GT 4 N=46	GT 5 N=22	GT 6 N=65
SVR 12	98 % (193/197)	93 % (43/46)	95 % (21/22)	100 % (65/65)
Resultado para los sujetos sin SVR12				
FV durante el tratamiento	0/197	0/46	0/22	0/65
Recidiva	1 % (2/195)	0/45	5 % (1/22)	0/65
Otro*	1 % (2/197)	7 % (3/46)	0/22	0/65

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 con infección por los genotipos 1 a 6 del VHC, con cirrosis compensada; o adultos 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 con infección crónica por los genotipos 1, 2, 3, 4, 5 o 6 del VHC y cirrosis compensada (Child-Pugh A) se estudió en EXPEDITION-8, un ensayo abierto, de un solo grupo en 343 sujetos que recibieron MAVYRET durante 8 semanas.

Tabla 15. EXPEDITION-8: eficacia en adultos sin tratamiento previo con infección por los genotipos 1, 2, 3, 4, 5 o 6 del VHC, con cirrosis compensada

	MAVYRET durante 8 semanas (N=343)						
	Total (todos los GT) (N=343)	GT 1 (N=231)	GT 2 (N=26)	GT 3 (N=63)	GT 4 (N=13)	GT 5 (N=1)	GT 6 (N=9)
SVR12	98 % (335/343)	98 % (226/231)	100 % (26/26)	95 % (60/63)	100 % (13/13)	100 % (1/1)	100 % (9/9)
Resultado para los sujetos sin SVR12							
FV durante el tratamiento	0/343	0/231	0/26	0/63	0/13	0/1	0/9
Recidiva	<1 % (1/336)	0/225	0/26	2 % (1/62)	0/13	0/1	0/9
Otro*	2 % (7/343)	2 % (5/231)	0/26	3 % (2/63)	0/13	0/1	0/9

GT = genotipo; FV = fracaso virológico

* Incluye sujetos que interrumpieron su participación debido a una pérdida para el seguimiento o retiro del sujeto.

La eficacia de MAVYRET en sujetos con tratamiento previo con PRS, con infección crónica por los genotipos 1, 2, 4, 5 o 6 del VHC, con cirrosis compensada (Child-Pugh A) se estudió en EXPEDITION-1 un ensayo abierto, de un solo grupo, que incluyó 146 sujetos (TN N=110, TE-PRS N=36) tratados con MAVYRET durante 12 semanas y en ENDURANCE-5,6, un ensayo abierto en 84 sujetos (TN N=76, TE-PRS N=8) con infección crónica por los genotipos 5 o 6 del VHC, 9 de los cuales tenían cirrosis compensada (GT 5, N=3; GT 6 N=6) y recibieron MAVYRET durante 12 semanas.

Tabla 16. EXPEDITION-1 y ENDURANCE-5,6: 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 durante 12 semanas					
	Total (todos los GT) (N=155)	GT 1 (N=90)	GT 2 (N=31)	GT 4 (N=16)	GT 5 (N=5)	GT 6 (N=13)
SVR12	99 % (153/155)	99 % (89/90)	100 % (31/31)	100 % (16/16)	100 % (5/5)	92 % (12/13)
Resultado para los sujetos sin SVR12						
FV durante el tratamiento	<1 % (1/155)	0/90	0/31	0/16	0/5	8 % (1/13)
Recidiva	<1 % (1/152)	1 % (1/88)	0/31	0/16	0/5	0/12

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 tratamiento previo o con tratamiento previo con combinaciones de interferón pegilado, ribavirina o sofosbuvir (PRS), con infección crónica por el genotipo 3 del VHC, sin cirrosis o con cirrosis compensada, se estudió en ENDURANCE-3, EXPEDITION-8 y SURVEYOR-2, Parte 3. Los sujetos con infección por el genotipo 3 del VHC también se incluyeron en dos estudios regionales asiáticos, VOYAGE-1 y VOYAGE-2.

ENDURANCE-3 fue un ensayo parcialmente aleatorizado, abierto, con control activo, en sujetos sin tratamiento previo, sin cirrosis. 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 a un tercer grupo sin aleatorización con MAVYRET durante 8 semanas. Los datos de SVR12 se resumen en la **Tabla 17**. 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 17. ENDURANCE-3: eficacia en adultos infectados por el genotipo 3 del VHC, sin tratamiento previo y sin cirrosis

	MAVYRET ¹ durante 8 semanas (N=157)	MAVYRET durante 12 semanas* (N=233)	DCV + SOF durante 12 semanas (N=115)
SVR12	95 % (149/157)	95 % (222/233)*	97 % (111/115)

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

FV = fracaso virológico
¹ MAVYRET durante 8 semanas fue un grupo de tratamiento sin aleatorización.
² Incluye sujetos que interrumpieron su participación debido a un evento adverso, pérdida para el seguimiento o retiro del sujeto.

* Los datos para el tratamiento de 12 semanas con MAVYRET se muestran para reflejar el diseño aleatorizado original del estudio. La diferencia de tratamiento (intervalo de confianza del 95 %) fue del -1.2 % (-5.6, 3.1) entre los grupos aleatorizados de MAVYRET durante 12 semanas y DCV + SOF durante 12 semanas.

La eficacia de MAVYRET en los sujetos sin tratamiento previo con infección crónica por el genotipo 3 del VHC y cirrosis compensada se estudió en EXPEDITION-8. La tasa de SVR12 de los sujetos sin tratamiento previo con genotipo 3 y cirrosis compensada fue del 95 % (60/63), y un sujeto experimentó una recidiva virológica [consulte *Estudios clínicos* (14.3)].

Tabla 18. SURVEYOR-2, Parte 3: eficacia en adultos con tratamiento previo con PRS, con infección por el genotipo 3 del VHC, sin cirrosis o con cirrosis compensada

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

Sujetos con infección del genotipo 3b en VOYAGE-1 y VOYAGE-2

La eficacia de MAVYRET en sujetos con infección por subtipo 3b del VHC se evaluó en los ensayos VOYAGE-1 y VOYAGE-2. El genotipo 3b es un subtipo poco frecuente en EE. UU. (<1 % de las infecciones por el VHC GT 3), pero se ha notificado en China, India y otros países del sur y del sudeste de Asia. VOYAGE-1 y VOYAGE-2 se llevaron a cabo en China, Singapur y Corea del Sur en sujetos infectados por los genotipos 1, 2, 3, 4 o 6 del VHC sin cirrosis (VOYAGE-1) o con cirrosis compensada (VOYAGE-2) que no habían recibido tratamiento previo o con tratamiento previo con PRS. Todos los sujetos sin cirrosis o con cirrosis compensada recibieron MAVYRET durante 8 o 12 semanas, respectivamente, excepto los sujetos con tratamiento previo con PRS del genotipo 3 que recibieron MAVYRET durante 16 semanas.

En ambos ensayos, los sujetos con infección por el genotipo 3b del VHC tuvieron una tasa de RVS12 numéricamente menor del 70 % (14/20) [58 % (7/12) para sujetos no cirróticos y 88 % (7/8) para sujetos con cirrosis compensada] en comparación con los sujetos infectados con genotipo 3a u otros genotipos del VHC. Los seis sujetos con genotipo 3b sin SVR12 experimentaron fracaso virológico (2 fracasos virológicos durante el tratamiento, 4 recidivas). Los resultados de SVR12 en sujetos con genotipo 3a u otros genotipos del VHC fueron comparables con otros ensayos.

14.5 Adultos sin tratamiento previo y con tratamiento previo con PRS, con enfermedad renal crónica (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 o 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 ≥ 65 años; el 69 % eran hombres; el 26 % era de raza negra; el 43 % tenía un índice de masa corporal ≥ 30 kg/m²; el 67 % tenía niveles iniciales de ARN del VHC de al menos 1,000,000 UI por ml; el 79 % tenía una infección por el subtipo 1a, el 17 % tenía una infección por el subtipo 1b y el 5 % tenía una infección sin 1a/1b. Debido a mayores tasas de fracaso virológico y 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 19. 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

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

IP = Inhibidor de la proteasa

¹ 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.

² 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.

³ 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[®] (glecaprevir and pibrentasvir) durante 12 semanas. El estudio incluyó a sujetos sin tratamiento previo para el VHC o con tratamiento previo con combinaciones de interferón pegilado, ribavirina o sofosbuvir, a excepción de los sujetos infectados por el genotipo 3, 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 % era de raza negra.

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 recidiva.

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 o sofosbuvir, a excepción de los sujetos infectados por el genotipo 3, 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 % era de raza negra, 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 ≤ 100 mg, tacrolimús, sirolimús, everolimús, azatioprina, ácido micofenólico, prednisona y prednisolona.

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

14.9 Personas que se inyectan drogas (PWID) y aquellas que reciben tratamiento asistido con medicamentos (MAT) para el trastorno por consumo de opioides

Entre 4,655 adolescentes y adultos con infección crónica por los genotipos 1-6 del VHC en ensayos de fase 2 y 3 que recibieron MAVYRET y que se especificó si tenían o no tenían antecedentes de uso de drogas inyectables, se identificó a 1,373 sujetos como PWID en función de los antecedentes, notificados por el propio paciente, de uso de drogas inyectables en la inscripción en el ensayo y 3,282 sujetos no notificaron el uso de drogas inyectables (no son PWID). De la población PWID, 62 sujetos se consideraron PWID actual/reciente (definido como el uso de drogas inyectables notificado por el propio paciente en los 12 meses anteriores al inicio de la administración de MAVYRET), 959 sujetos se consideraron PWID anterior (definido como el uso de drogas inyectables notificado por el propio paciente más de 12 meses anteriores al inicio del tratamiento con MAVYRET) y 352 sujetos no especificaron PWID actual/reciente frente a PWID anterior y no se incluyeron en el análisis. En comparación con los pacientes PWID con consumo en el pasado/no PWID (n=4,241), los sujetos PWID con consumo actual/reciente fueron con más frecuencia hombres (79 %), blancos (73 %), más jóvenes (mediana de edad [intervalo]: 40 años [19 a 64]), sin tratamiento previo (94 %) y presentaron mayores proporciones de infección por el genotipo 3 del VHC (44 %) y coinfección por VIH (24 %). Al igual que los pacientes PWID con consumo en el pasado/no PWID, la mayoría de los sujetos PWID con consumo actual/reciente no presentaban cirrosis (73 %). La tasa general de SVR12 fue del 98 % en los sujetos PWID anterior/no PWID y del 89 % en los sujetos PWID actual/reciente; la diferencia entre los dos grupos se debía principalmente a los datos ausentes en el momento de la ventana de medición de la SVR12 en el grupo de PWID actual/reciente. Sin embargo, las tasas de fracaso virológico fueron similares en ambos grupos: 2 % en los sujetos PWID con consumo actual/reciente y 1 % en los sujetos PWID con consumo en el pasado/no PWID.

Entre 4,655 adolescentes y adultos con infección crónica por los genotipos 1-6 del VHC en ensayos de fase 2 y 3 que recibieron MAVYRET y especificaron si tenían o no tenían antecedentes de uso de drogas inyectables, 225 sujetos notificaron uso concomitante de MAT para trastorno por consumo de opioides y 4,098 sujetos no notificaron uso de MAT (332 pacientes no fueron incluidos en el análisis debido a la falta de evaluación de MAT). En comparación con los que no recibían MAT, los sujetos que recibían MAT fueron más frecuentes de sexo masculino (70 %), blancos (92 %), más jóvenes (mediana de edad [intervalo]: 47 años [de 23 a 76]), sin tratamiento previo (89 %) y tuvieron una mayor proporción de infección por genotipo 3 del VHC (50 %). De los sujetos que recibían MAT, el 74 % no eran cirróticos y el 7 % estaban coinfectados con VIH, similar a los que no recibían MAT. Las tasas de SVR12 fueron similares entre los sujetos que recibían MAT (96 %) y aquellos que no recibían MAT (98 %), con tasas bajas de fracaso virológico en ambos grupos (<1 % y 1 %, respectivamente).

14.10 Ensayo clínico en sujetos pediátricos de 3 años o más

La eficacia de MAVYRET se evaluó en un estudio abierto (DORA [Parte 1 y Parte 2]) que evaluó a sujetos pediátricos de 3 años a menos de 18 años sin cirrosis que recibieron MAVYRET durante 8, 12 o 16 semanas. La duración del tratamiento se eligió para que coincidiera con las duraciones aprobadas de los adultos con base en el genotipo de VHC y con tratamiento previo.

DORA Parte 1

Cuarenta y siete sujetos se inscribieron en DORA (Parte 1) y recibieron la dosis adulta de los comprimidos de MAVYRET. La mediana de edad fue de 14 años (rango: de 12 a 17 años); el peso medio fue de 59 kg (rango: de 32 kg a 109 kg); el 55 % era de sexo femenino; el 74 % era de raza blanca; el 13 % eran asiáticos y el 9 % era de raza negra; el 79 % tuvo VHC genotipo 1, el 6 % tuvo VHC genotipo 2, el 9 % tuvo VHC genotipo 3, el 6 % tuvo VHC genotipo 4; el 77 % no tuvo tratamiento previo para el VHC; el 23 % tuvo tratamiento previo con interferón; el 4 % tuvo coinfección con VIH; ninguno de ellos tenía cirrosis. La tasa de SVR12 general fue del 100 % (47/47).

DORA Parte 2

Ochenta sujetos de 3 a menos de 12 años se inscribieron en DORA (Parte 2) y recibieron dosis basadas en el peso de gránulos orales de MAVYRET durante 8, 12 o 16 semanas. La mediana de edad fue de 7 años (rango: de 3 a 11); el peso medio fue de 26 kg (rango: de 13 kg a 44 kg); el 55 % era de sexo femenino; el 69 % era de raza blanca, el 18 % eran asiáticos y el 4 % era de raza negra; el 73 % tuvo VHC genotipo 1, el 3 % tuvo VHC genotipo 2, el 23 % tuvo VHC genotipo 3, el 3 % tuvo VHC genotipo 4; el 97.5 % no tuvo tratamiento previo para el VHC; el 2.5 % tuvo tratamiento previo con interferón; el 1 % tuvo coinfección con VIH; ninguno de ellos tenía cirrosis.

Sesenta y dos sujetos recibieron la dosis recomendada basada en el peso. Dieciocho sujetos recibieron dosis inferiores a la dosis recomendada basada en el peso y no se incluyeron en la evaluación de la eficacia. La tasa general SVR12 para los sujetos que recibieron la dosis recomendada fue del 98.4 % (61/62); el sujeto que no alcanzó SVR12 interrumpió el tratamiento debido a una reacción adversa [consulte Reacciones adversas (6.1)].

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Comprimidos de MAVYRET

Los comprimidos de MAVYRET se entregan en una caja para 4 semanas (mensual), una caja para 8 semanas o un frasco para uso institucional únicamente. 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 comprimidos de 100 mg/40 mg de glecaprevir/pibrentasvir. Cada frasco o frasco para uso institucional únicamente contiene ochenta y cuatro comprimidos de 100 mg/40 mg de glecaprevir/pibrentasvir. Los comprimidos de MAVYRET son de color rosa, recubiertos, de forma oblonga biconvexa y tienen "NXT" grabado en uno de los lados.

Los números de NDC son:

- Caja para 4 semanas: 0074-2625-28
- Caja para 8 semanas: 0074-2625-56
- Frasco: 0074-2625-84
- Frasco para uso institucional únicamente: 0074-2625-80

Almacénelos a 30 °C (86 °F) o menos.

Gránulos orales de MAVYRET

Los gránulos orales de MAVYRET se dispensan en sobres de dosis unitarias a prueba de niños. Cada caja contiene 28 sobres. Cada sobre contiene 50 mg de glecaprevir/20 mg de pibrentasvir de gránulos orales de color rosa y amarillo. El número de NDC es 0074-2600-28.

Almacénelos a 30 °C (86 °F) o menos.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

Aconseje al paciente que lea el prospecto para el paciente 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 el VHC. Aconseje a los pacientes que informen a su proveedor de atención médica si tienen antecedentes de infección por el virus de la hepatitis B [consulte *Advertencias y precauciones (5.1)*].

Riesgo de descompensación o insuficiencia hepática en pacientes con evidencia de enfermedad hepática avanzada

Aconseje a los pacientes que se realicen una evaluación médica de inmediato en caso de síntomas de empeoramiento de problemas hepáticos, como náuseas, cansancio, coloración amarillenta de la piel o la parte blanca de los ojos, sangrado o formación de moretones más fácilmente que lo normal, confusión, pérdida del apetito, diarrea, orina oscura o de color marrón, heces oscuras o con sangre, hinchazón del área del estómago (abdomen) o dolor en el lado superior derecho del área del estómago, somnolencia o vómitos de sangre [consulte *Advertencias y precauciones (5.2)*].

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 proveedor de atención médica 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 (5.3)* e *Interacciones farmacológicas (7)*].

Administración

En el caso de los gránulos orales de MAVYRET, aconseje a los pacientes o cuidadores que lean y sigan las Instrucciones de uso para preparar la dosis correcta [consulte *Dosificación y administración (2.4, 2.5)*].

Informe a los pacientes que es importante que tomen los tres comprimidos al mismo tiempo, una vez al día, con alimentos, según las indicaciones. Informe a los pacientes que es importante no olvidar o saltarse dosis y tomar MAVYRET durante el tiempo recomendado por el médico [consulte *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.

© 2021 AbbVie Inc. Todos los derechos reservados.

Ref.: 20068015-R1

LAB-5279 VERSIÓN MAESTRA EN INGLÉS

LAB-5389 VERSIÓN MAESTRA EN ESPAÑOL

abbvie

Información para el paciente

MAVYRET® (glecaprevir y pibrentasvir) comprimidos	MAVYRET® (glecaprevir y pibrentasvir) gránulos orales
---	---

¿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 proveedor de atención médica le hará un análisis de sangre para detectar si tiene una infección por el virus de la hepatitis B. Si alguna vez ha estado infectado con el virus de la hepatitis B, el virus de la hepatitis B podría activarse de nuevo durante o después del tratamiento para el virus de la hepatitis C con MAVYRET. El virus de la hepatitis B que se activa de nuevo (denominada reactivación) puede ocasionar problemas de hígado graves que incluyen la insuficiencia hepática y la muerte. Su proveedor de atención médica monitoreará si tiene riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B durante el tratamiento y después de que deje de tomar MAVYRET.

Para obtener más información sobre los efectos secundarios, consulte la sección "¿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 y niños de 3 años de edad y más, con:

- Infección por el virus de la hepatitis C (VHC) crónica (prolongada en el tiempo) de genotipos 1, 2, 3, 4, 5 o 6, sin cirrosis o con cirrosis compensada.
- Infección por el genotipo 1 del VHC que han sido tratados previamente con un régimen que contenía un inhibidor de NS5A del VHC o un inhibidor de la proteasa (IP) NS3/4A, pero no ambos.

MAVYRET contiene dos medicamentos: glecaprevir y pibrentasvir. Se desconoce si MAVYRET es seguro y eficaz en niños menores de 3 años.

No tome MAVYRET si:

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

Antes de tomar MAVYRET, informe a su proveedor de atención médica acerca de todas sus afecciones médicas, incluido 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 el VIH-1.
- Si ha tenido un trasplante de hígado o riñón.
- Si está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si MAVYRET puede dañar a un bebé en gestación.
- Si está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si MAVYRET pasa a la leche materna. Hable con su proveedor de atención médica sobre la mejor manera de alimentar a su bebé si toma MAVYRET.

Informe a su proveedor de atención médica acerca de todos los medicamentos que usa, incluidos los de venta con receta y de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas. MAVYRET y otros medicamentos pueden afectarse mutuamente. Esto puede hacer que tenga exceso o insuficiencia de MAVYRET u otros medicamentos en el cuerpo. Esto puede afectar la forma en que MAVYRET o los otros medicamentos actúan, o puede ocasionar efectos secundarios.

Mantenga una lista de sus medicamentos para mostrársela a su proveedor de atención médica y a su farmacéutico.

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

¿Cómo debo tomar MAVYRET?

- Tome MAVYRET exactamente como se lo indique su proveedor de atención médica. No cambie su dosis a menos que su proveedor de atención médica le indique hacerlo.
- No deje de tomar MAVYRET sin hablar antes con su proveedor de atención médica.
- Tome MAVYRET con alimentos.
- Es importante que no olvide ni omita las dosis de MAVYRET durante el tratamiento.
- Para adultos, adolescentes de 12 años o más, o niños que pesen al menos 99 libras (45 kg), la dosis habitual de MAVYRET es 3 comprimidos una vez al día.
- Para niños de 3 años a menos de 12 años de edad y que pesen menos de 99 libras (45 kg), el proveedor de atención médica de su hijo le recetará la dosis correcta de gránulos orales de MAVYRET según el peso corporal de su hijo.
 - Si el proveedor de atención médica de su hijo le receta gránulos orales de MAVYRET a su hijo, consulte “Cómo debo administrar los gránulos orales de MAVYRET a mi hijo”.
- 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 proveedor de atención médica o acuda de inmediato a la sala de emergencias del hospital más cercano.

¿Cómo debo administrar los gránulos orales de MAVYRET a mi hijo?

Consulte las Instrucciones de uso detalladas para obtener información sobre cómo administrar o tomar una dosis de los gránulos orales de MAVYRET.

- Administre los gránulos orales de MAVYRET exactamente como se lo indicó su proveedor de atención médica.
- Administre MAVYRET una vez al día justo antes o después de un refrigerio o comida.
- No abra el paquete hasta que esté listo para usarse.
- Mezcle los gránulos con una pequeña cantidad de alimentos recomendados y tráguelos (consulte las Instrucciones de uso para ver la lista de alimentos recomendados).
- No almacene ninguna mezcla sobrante (gránulos orales de MAVYRET mezclados con alimentos) para usarla más tarde. Deseche cualquier porción no utilizada.

¿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?”.

- **En personas que tuvieron o tienen problemas de hígado avanzados antes de comenzar el tratamiento con MAVYRET: riesgo raro de empeoramiento de problemas de hígado, insuficiencia hepática y muerte.** Su proveedor de atención médica lo controlará para detectar signos y síntomas de empeoramiento de problemas de hígado durante el tratamiento con MAVYRET. Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta alguno de los siguientes signos y síntomas:

- náuseas
- cansancio
- coloración amarillenta de la piel o la parte blanca de los ojos
- sangrado o formación de moretones más fácilmente que lo normal
- confusión
- heces oscuras, negras o con sangre
- pérdida de apetito
- diarrea
- orina oscura o de color marrón (color té)
- hinchazón o dolor en el lado superior derecho del área del estómago (abdomen)
- somnolencia
- vómitos de sangre
- vahídos

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 Administración de Medicamentos y Alimentos (Food and Drug Administration, FDA) llamando al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo almacenar MAVYRET?

- Almacene MAVYRET a 86 °F (30 °C) como máximo.
- Conserve MAVYRET en su envase 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 los medicamentos se recetan con fines distintos a los detallados en el folleto informativo para el paciente. No use MAVYRET para una afección para la que no fue recetado. No comparta MAVYRET con otras personas, aunque estas tengan los mismos síntomas que usted. Podría causarles daño. Puede pedirle a su farmacéutico o a su proveedor de atención médica información sobre MAVYRET publicada para profesionales de la salud.

¿Cuáles son los ingredientes de MAVYRET?

Comprimidos de MAVYRET

Ingredientes activos: glecaprevir y pibrentasvir

Ingredientes inactivos: dióxido de silicio coloidal, copovidona (tipo K 28), croscarmelosa sódica, hipromelosa 2910, óxido de hierro rojo, monohidrato de lactosa, polietilenglicol 3350, monocaprilato de propilenglicol (tipo II), estearil fumarato de sodio, dióxido de titanio y vitamina E (tocoferol) polietilenglicol succinato. Los comprimidos no contienen gluten.

Gránulos orales de MAVYRET:

Ingredientes activos: glecaprevir y pibrentasvir

Ingredientes inactivos: dióxido de silicio coloidal, copovidona (tipo K 28), croscarmelosa sódica, hipromelosa 2910, óxido de hierro rojo, óxido de hierro amarillo, monohidrato de lactosa, polietilenglicol/macrogol 3350, monocaprilato de propilenglicol (tipo II), estearil fumarato de sodio, dióxido de titanio y vitamina E (tocoferol) polietilenglicol succinato. Los gránulos orales 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 o llame al
1-800-633-9110.

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

Revisado: Junio 2021

Ref.: 20068015-R1

LAB-5279 **VERSIÓN MAESTRA EN INGLÉS**

LAB-5389 **VERSIÓN MAESTRA EN ESPAÑOL**

abbvie