

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Maviret 100 mg/40 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de glecaprevir y 40 mg de pibrentasvir.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 7,48 mg de lactosa (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimido recubierto con película de color rosa, ovalado, biconvexo, de 18,8 mm × 10,0 mm, marcado con “NXT” en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Maviret está indicado para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) en adultos y niños de 3 años de edad en adelante (ver las secciones 4.2, 4.4 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Maviret lo debe iniciar y supervisar un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con infección por el VHC.

Posología

Adultos, adolescentes de 12 años de edad en adelante, o niños que pesen como mínimo 45 kg
La dosis recomendada de Maviret es de 300 mg/120 mg (tres comprimidos de 100 mg/40 mg) administrados por vía oral una vez al día en una única toma junto con alimentos (ver sección 5.2).

La duración recomendada del tratamiento con Maviret para los pacientes con infección por el VHC con genotipo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 y con hepatopatía compensada (con o sin cirrosis) se presentan en la Tabla 1 y en la Tabla 2.

Tabla 1: Duración recomendada del tratamiento con Maviret para pacientes no tratados previamente contra el VHC

Genotipo	Duración recomendada del tratamiento	
	Sin cirrosis	Con cirrosis
GT 1, 2, 3, 4, 5, 6	8 semanas	8 semanas

Tabla 2: Duración recomendada del tratamiento con Maviret para pacientes que presentaron fracaso terapéutico con pegINF + ribavirina ± sofosbuvir, o sofosbuvir + ribavirina

Genotipo	Duración recomendada del tratamiento	
	Sin cirrosis	Con cirrosis
GT 1, 2, 4-6	8 semanas	12 semanas
GT 3	16 semanas	16 semanas

Para los pacientes con fracaso al tratamiento previo con un inhibidor de la proteasa NS3/4A y/o un inhibidor de NS5A, ver sección 4.4.

Dosis omitidas

Si se omite una dosis de Maviret, la dosis prescrita se puede tomar en las 18 horas posteriores al momento en que estaba prevista. Si han transcurrido más de 18 horas desde la hora habitual de administración de Maviret, el paciente **no** se debe tomar la dosis omitida, sino esperar a tomar la siguiente dosis a su hora habitual. Se debe indicar a los pacientes que no tomen una dosis doble.

En caso de vómitos en las 3 horas posteriores a la administración, se debe tomar otra dosis de Maviret. Si el vómito se produce cuando han pasado más de 3 horas después de la administración, no es necesario tomar otra dosis de Maviret.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis de Maviret a los pacientes de edad avanzada (ver las secciones 5.1 y 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de Maviret a los pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal, ni siquiera a los pacientes en diálisis (ver las secciones 5.1 y 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de Maviret a los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A). Maviret no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) y está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) (ver las secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Pacientes receptores de trasplante hepático o renal

Se ha evaluado un tratamiento de 12 semanas de duración y se recomienda en receptores de un trasplante hepático o renal con o sin cirrosis (ver sección 5.1). Se debe considerar una duración del tratamiento de 16 semanas en los pacientes con infección por el VHC con genotipo 3 que hayan recibido tratamiento previo con pegINF + ribavirina ± sofosbuvir, o sofosbuvir + ribavirina.

Pacientes co-infectados por el VHC/VIH-1

Se deben seguir las recomendaciones posológicas de las Tablas 1 y 2. Para consultar las recomendaciones de la administración junto con antivirales contra el VIH, ver sección 4.5.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de Maviret en niños menores de 3 años o por debajo de 12 kg no se ha establecido y no hay datos disponibles.

La formulación de Maviret gránulos recubiertos está destinada a niños de 3 a menos de 12 años de edad que pesen de 12 a menos de 45 kg. Consulte la Ficha Técnica de Maviret gránulos recubiertos en sobre para las instrucciones de dosificación basadas en el peso corporal. Dado que las formulaciones tienen perfiles farmacocinéticos diferentes, los comprimidos y los gránulos recubiertos no son

intercambiables. Por lo tanto, se requiere un ciclo completo de tratamiento con la misma formulación (ver la sección 5.2).

Forma de administración

Para uso oral.

Se debe indicar a los pacientes que deben tomarse los comprimidos junto con alimentos y tragarlos enteros, sin masticar, triturar ni romper, ya que puede afectar a la biodisponibilidad de los fármacos (ver sección 5.2).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) (ver las secciones 4.2, 4.4 y 5.2).

Uso concomitante con medicamentos que contienen atazanavir, atorvastatina, simvastatina, dabigatrán etexilato, productos con etinilestradiol e inductores potentes de la gp-P y el CYP3A (p. ej., rifampicina, carbamazepina, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, fenitoína y primidona) (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reactivación del virus de la hepatitis B

Se han notificado casos de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), algunos de ellos mortales, durante o después del tratamiento con antivirales de acción directa. Se debe hacer un análisis de detección del VHB a todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento. Los pacientes co-infectados por VHB/VHC tienen riesgo de sufrir una reactivación y, por lo tanto, se les debe vigilar y tratar de acuerdo a las guías clínicas actuales.

Insuficiencia hepática

Maviret no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) y está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) (ver las secciones 4.2, 4.3 y 5.2).

Pacientes con fracaso terapéutico previo con un inhibidor de NS5A y/o un inhibidor de la proteasa NS3/4A

En los estudios MAGELLAN-1 y B16-439 (sección 5.1) se evaluó a pacientes con infección por el genotipo 1 (y a un número muy reducido de pacientes con infección por el genotipo 4) con un fracaso terapéutico previo que pueden conferir resistencia a glecaprevir/pibrentasvir. Tal y como se esperaba, el mayor riesgo de fracaso se observó en los pacientes expuestos a ambas clases. No se ha establecido un algoritmo de resistencias para predecir el riesgo de fracaso terapéutico en función de las resistencias basales. La acumulación de resistencias a las dos clases de inhibidores fue un resultado general en pacientes que fallaron con el tratamiento con glecaprevir/pibrentasvir en el estudio MAGELLAN-1. No se dispone de datos relativos al tratamiento en pacientes con infección con los genotipos 2, 3, 5 o 6. Maviret no está recomendado para el tratamiento de pacientes expuestos previamente a inhibidores de la proteasa NS3/4A y/o inhibidores NS5A.

Interacciones farmacológicas

No se recomienda la administración concomitante con varios de medicamentos que se detallan en la sección 4.5.

Uso en pacientes diabéticos

Tras iniciar el tratamiento con antivirales de acción directa contra el VHC los pacientes diabéticos pueden mejorar el control de la glucosa, lo que es posible que dé lugar a una hipoglucemia sintomática. Las concentraciones de glucosa de los pacientes diabéticos que inicien el tratamiento con antivirales de acción directa se deben controlar de manera rigurosa, en especial durante los 3 primeros meses, y cuando sea necesario se modificarán sus medicamentos para la diabetes. Se debe informar al médico responsable del tratamiento antidiabético del paciente cuando se inicie el tratamiento con antivirales de acción directa.

Lactosa

Maviret contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Posibilidad de que Maviret afecte a otros medicamentos

Glecaprevir y pibrentasvir son inhibidores de la glucoproteína-P (gp-P), de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP) y del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1/3. La administración conjunta con Maviret puede incrementar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos que son sustratos de la gp-P (p. ej., dabigatrán etexilato, digoxina), la BCRP (p. ej., rosuvastatina) o el OATP1B1/3 (p. ej., atorvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina). En la Tabla 3 se presentan recomendaciones específicas sobre las interacciones con sustratos sensibles de la gp-P, la BCRP y el OATP1B1/3. Es posible que sea necesario ajustar la dosis con otros sustratos de la gp-P, la BCRP o el OATP1B1/3.

Glecaprevir y pibrentasvir son inhibidores débiles del citocromo P450 (CYP) 3A y la uridina glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1 *in vivo*. No se han observado incrementos clínicamente relevantes de la exposición con sustratos sensibles del CYP3A (midazolam, felodipino) o de la UGT1A1 (raltegravir) cuando se administran junto con Maviret.

Tanto glecaprevir como pibrentasvir inhiben la bomba exportadora de sales biliares (BSEP) *in vitro*.

No se espera una inhibición significativa de CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A6, UGT1A9, UGT1A4, UGT2B7, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 o MATE2K.

Pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K

Puesto que el funcionamiento hepático puede variar durante el tratamiento con Maviret, se recomienda una supervisión estrecha de los valores del índice internacional normalizado (INR).

Posibilidad de que otros medicamentos afecten a Maviret

Uso con inductores potentes de gp-P/CYP3A

Los inductores potentes de la gp-P y el CYP3A (p. ej., rifampicina, carbamazepina, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, fenitoína y primidona) podrían disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de glecaprevir o pibrentasvir y reducir el efecto terapéutico de Maviret o provocar una pérdida de la respuesta virológica. La administración concomitante de dichos medicamentos con Maviret está contraindicada (ver sección 4.3).

La administración concomitante de Maviret con medicamentos que son inductores moderados de la gp-P o el CYP3A (p. ej., oxcarbazepina, eslicarbazepina, lumacaftor, crizotinib) puede disminuir las concentraciones plasmáticas de glecaprevir y pibrentasvir. No se recomienda la administración concomitante con inductores moderados (ver sección 4.4).

Glecaprevir y pibrentasvir son sustratos de los transportadores de salida gp-P y BCRP. Asimismo, glecaprevir es un sustrato de los transportadores hepáticos de captación OATP1B1/3. La administración conjunta de Maviret con medicamentos que inhiben la gp-P y la BCRP (p. ej., ciclosporina, cobicistat, dronedarona, itraconazol, ketoconazol, ritonavir) puede ralentizar la eliminación de glecaprevir y pibrentasvir y de esta forma incrementar la exposición plasmática a los antivirales. Los medicamentos inhibidores de OATP1B1/3 (p. ej., elvitegravir, ciclosporina, darunavir, lopinavir) aumentan las concentraciones sistémicas de glecaprevir.

Interacciones farmacológicas establecidas y otras posibles

En la Tabla 3 se presenta el cociente de las medias por mínimos cuadrados (intervalo de confianza del 90 %) del efecto sobre la concentración de Maviret y algunos medicamentos concomitantes frecuentes. La dirección de la flecha indica el sentido de la variación de la exposición (C_{\max} , AUC y C_{\min}) a glecaprevir, a pibrentasvir y al medicamento concomitante: \uparrow = *incremento (superior al 25 %)*, \downarrow = *disminución (superior al 20 %)*, \leftrightarrow = *variación nula* (disminución inferior o igual al 20 % o incremento inferior o igual al 25 %)). No se trata de una lista exclusiva. Todos los estudios de interacciones se realizaron en adultos.

Tabla 3: Interacciones entre Maviret y otros medicamentos

Medicamento por áreas terapéuticas/ posible mecanismo de interacción	Efecto sobre la concentración del medicamento	C_{\max}	AUC	C_{\min}	Comentarios clínicos
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ANGIOTENSINA-II					
Losartán 50 mg dosis única	\uparrow losartán	2,51 (2,00, 3,15)	1,56 (1,28, 1,89)	--	No es necesario ajustar la dosis.
	\uparrow ácido carboxílico de losartán	2,18 (1,88, 2,53)	\leftrightarrow	--	
Valsartán 80 mg dosis única (Inhibición de OATP1B1/3)	\uparrow valsartán	1,36 (1,17, 1,58)	1,31 (1,16, 1,49)	--	No es necesario ajustar la dosis.
ANTIARRÍTMICOS					
Digoxina 0,5 mg dosis única (Inhibición de gp-P)	\uparrow digoxina	1,72 (1,45, 2,04)	1,48 (1,40, 1,57)	--	Se recomienda proceder con precaución y vigilar la concentración terapéutica de digoxina.
ANTICOAGULANTES					
Dabigatrán etexilato 150 mg dosis única (Inhibición de gp-P)	\uparrow dabigatrán	2,05 (1,72, 2,44)	2,38 (2,11, 2,70)	--	La administración concomitante está contraindicada (ver sección 4.3).

ANTICONVULSIVOS					
Carbamazepina 200 mg dos veces al día (Inducción de gp-P/CYP3A)	↓ glecaprevir	0,33 (0,27, 0,41)	0,34 (0,28, 0,40)	--	La administración concomitante puede reducir el efecto terapéutico de Maviret y está contraindicada (ver sección 4.3).
	↓ pibrentasvir	0,50 (0,42, 0,59)	0,49 (0,43, 0,55)	--	
Fenitoína, fenobarbital, primidona	No estudiado. Esperado: ↓ glecaprevir y ↓ pibrentasvir				
ANTIMICOBACTERIANOS					
Rifampicina 600 mg dosis única (Inhibición de OATP1B1/3)	↑ glecaprevir	6,52 (5,06, 8,41)	8,55 (7,01, 10,4)	--	La administración concomitante está contraindicada (ver sección 4.3).
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Rifampicina 600 mg una vez al día ^a (Inducción de gp-P/BCRP/CYP3A)	↓ glecaprevir	0,14 (0,11, 0,19)	0,12 (0,09, 0,15)	--	
	↓ pibrentasvir	0,17 (0,14, 0,20)	0,13 (0,11, 0,15)	--	
MEDICAMENTOS CON ETINILESTRADIOL					
Etinilestradiol (EE)/norgestimato 35 µg/250 µg una vez al día	↑ EE	1,31 (1,24, 1,38)	1,28 (1,23, 1,32)	1,38 (1,25, 1,52)	La administración concomitante de Maviret con productos que contienen etinilestradiol está contraindicada debido al riesgo de elevaciones de la ALT (ver sección 4.3). No es necesario ajustar la dosis cuando se utilizan levonorgestrel, noretisterona o norgestimato como anticonceptivos gestagénicos.
	↑ norelgestromina	↔	1,44 (1,34, 1,54)	1,45 (1,33, 1,58)	
	↑ norgestrel	1,54 (1,34, 1,76)	1,63 (1,50, 1,76)	1,75 (1,62, 1,89)	
EE/levonorgestrel 20 µg/100 µg una vez al día	↑ EE	1,30 (1,18, 1,44)	1,40 (1,33, 1,48)	1,56 (1,41, 1,72)	
	↑ norgestrel	1,37 (1,23, 1,52)	1,68 (1,57, 1,80)	1,77 (1,58, 1,98)	
MEDICAMENTOS A BASE DE PLANTAS					
Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>) (Inducción de gp-	No estudiado. Esperado: ↓ glecaprevir y ↓ pibrentasvir				La administración concomitante puede reducir el efecto

P/CYP3A)					terapéutico de Maviret y está contraindicada (ver sección 4.3).
FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH					
Atazanavir + ritonavir 300/100 mg una vez al día ^b	↑ glecaprevir	≥ 4,06 (3,15, 5,23)	≥ 6,53 (5,24, 8,14)	≥ 14,3 (9,85, 20,7)	La administración concomitante con atazanavir está contraindicada debido al riesgo de elevaciones de la ALT (ver sección 4.3).
	↑ pibrentasvir	≥ 1,29 (1,15, 1,45)	≥ 1,64 (1,48, 1,82)	≥ 2,29 (1,95, 2,68)	
Darunavir + ritonavir 800/100 mg una vez al día	↑ glecaprevir	3,09 (2,26, 4,20)	4,97 (3,62, 6,84)	8,24 (4,40, 15,4)	No se recomienda la administración concomitante con darunavir.
	↔ pibrentasvir	↔	↔	1,66 (1,25, 2,21)	
Efavirenz/ emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato 600/200/300 mg una vez al día	↑ tenofovir	↔	1,29 (1,23, 1,35)	1,38 (1,31, 1,46)	La administración concomitante con efavirenz puede reducir el efecto terapéutico de Maviret y no está recomendada. No se esperan interacciones de importancia clínica con tenofovir disoproxil fumarato.
	El efecto de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato sobre glecaprevir y pibrentasvir no se cuantificó directamente en este estudio, pero la exposición a glecaprevir y pibrentasvir fue significativamente menor que en los controles históricos.				
Elvitegravir /cobicistat/ emtricitabina/ tenofovir alafenamida (Inhibición de gp-P, BCRP y OATP por cobicistat, inhibición de OATP por elvitegravir)	↔ tenofovir	↔	↔	↔	No es necesario ajustar la dosis.
	↑ glecaprevir	2,50 (2,08, 3,00)	3,05 (2,55, 3,64)	4,58 (3,15, 6,65)	
	↑ pibrentasvir	↔	1,57 (1,39, 1,76)	1,89 (1,63, 2,19)	
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día	↑ glecaprevir	2,55 (1,84, 3,52)	4,38 (3,02, 6,36)	18,6 (10,4, 33,5)	No se recomienda la administración
	↑ pibrentasvir	1,40	2,46	5,24	

		(1,17, 1,67)	(2,07, 2,92)	(4,18, 6,58)	concomitante.
Raltegravir 400 mg dos veces al día (Inhibición de UGT1A1)	↑ raltegravir	1,34 (0,89, 1,98)	1,47 (1,15, 1,87)	2,64 (1,42, 4,91)	No es necesario ajustar la dosis.
FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VHC					
Sofosbuvir 400 mg dosis única (Inhibición de gp-P/BCRP)	↑ sofosbuvir	1,66 (1,23, 2,22)	2,25 (1,86, 2,72)	--	No es necesario ajustar la dosis.
	↑ GS-331007	↔	↔	1,85 (1,67, 2,04)	
	↔ glecaprevir	↔	↔	↔	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	↔	
INHIBIDORES DE LA HMG-COA REDUCTASA					
Atorvastatina 10 mg una vez al día (Inhibición de OATP1B1/3, gp-P, BCRP, CYP3A)	↑ atorvastatina	22,0 (16,4, 29,5)	8,28 (6,06, 11,3)	--	La administración conjunta con atorvastatina y simvastatina está contraindicada (ver sección 4.3).
Simvastatina 5 mg una vez al día (Inhibición de OATP1B1/3, gp-P, BCRP)	↑ simvastatina	1,99 (1,60, 2,48)	2,32 (1,93, 2,79)	--	
	↑ ácido de simvastatina	10,7 (7,88, 14,6)	4,48 (3,11, 6,46)	--	
Lovastatina 10 mg una vez al día (Inhibición de OATP1B1/3, gp-P, BCRP)	↑ lovastatina	↔	1,70 (1,40, 2,06)	--	No se recomienda la administración concomitante. Si se utiliza, la dosis de lovastatina no debe superar los 20 mg/día y se debe controlar a los pacientes.
	↑ ácido de lovastatina	5,73 (4,65, 7,07)	4,10 (3,45, 4,87)	--	
Pravastatina 10 mg una vez al día (Inhibición de OATP1B1/3)	↑ pravastatina	2,23 (1,87, 2,65)	2,30 (1,91, 2,76)	--	Se recomienda precaución. La dosis de pravastatina no debe exceder los 20 mg/día y la de rosuvastatina, los 5 mg/día.
Rosuvastatina 5 mg una vez al día (Inhibición de OATP1B1/3, BCRP)	↑ rosuvastatina	5,62 (4,80, 6,59)	2,15 (1,88, 2,46)	--	
Fluvastatina, pitavastatina	No estudiado. Esperado: ↑ fluvastatina y ↑ pitavastatina				Las interacciones con fluvastatina y pitavastatina

					son probables y se recomienda precaución durante la combinación. Se recomienda administrar una dosis baja de la estatina al inicio del tratamiento con AAD.
INMUNOSUPRESORES					
Ciclosporina 100 mg dosis única	↑ glecaprevir ^c	1,30 (0,95, 1,78)	1,37 (1,13, 1,66)	1,34 (1,12, 1,60)	No se recomienda el uso de Maviret en pacientes que necesitan dosis estables de ciclosporina > 100 mg/día. Si la combinación es inevitable, se puede considerar el uso si los beneficios son mayores que los riesgos y siempre bajo una estrecha supervisión clínica.
	↑ pibrentasvir	↔	↔	1,26 (1,15, 1,37)	
Ciclosporina 400 mg dosis única	↑ glecaprevir	4,51 (3,63, 6,05)	5,08 (4,11, 6,29)	--	
	↑ pibrentasvir	↔	1,93 (1,78, 2,09)	--	
Tacrolimus 1 mg dosis única (Inhibición de CYP3A4 y gp-P)	↑ tacrolimus	1,50 (1,24, 1,82)	1,45 (1,24, 1,70)	--	La combinación de Maviret con tacrolimus se debe emplear con precaución. Se espera un incremento de la exposición a tacrolimus. Por tanto, se recomienda monitorización clínica de tacrolimus y su ajuste de dosis.
	↔ glecaprevir	↔	↔	↔	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	↔	
INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES					
Omeprazol 20 mg una vez al día (Incremento del pH gástrico)	↓ glecaprevir	0,78 (0,60, 1,00)	0,71 (0,58, 0,86)	--	No es necesario ajustar la dosis.
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Omeprazol 40 mg una vez al día	↓ glecaprevir	0,36 (0,21, 0,59)	0,49 (0,35, 0,68)	--	

(1 hora antes del desayuno)	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Omeprazol 40 mg una vez al día (por la noche sin alimentos)	↓ glecaprevir	0,54 (0,44, 0,65)	0,51 (0,45, 0,59)	--	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K					
Antagonistas de la vitamina K	No estudiado.			Se recomienda una monitorización estrecha del INR con todos los antagonistas de la vitamina K, debido a los cambios en el funcionamiento hepático durante el tratamiento con Maviret.	

AAD = antivirales de acción directa.

- Efecto de rifampicina sobre glecaprevir y pibrentasvir 24 horas después de la última dosis de rifampicina.
- Se presenta el efecto de atazanavir y ritonavir sobre la primera dosis de glecaprevir y pibrentasvir.
- Los receptores de un trasplante con infección por el VHC a los que se administraba una dosis media de 100 mg/día de ciclosporina, aumentaron la exposición a glecaprevir en 2,4 veces más que aquellos que no recibieron ciclosporina.

Se efectuaron estudios adicionales de interacciones farmacológicas con los siguientes medicamentos sin que se detectaran interacciones de importancia clínica con Maviret: abacavir, amlodipino, buprenorfina, cafeína, dextrometorfano, dolutegravir, emtricitabina, felodipino, lamivudina, lamotrigina, metadona, midazolam, naloxona, noretisterona u otros anticonceptivos gestagénicos, rilpivirina, tenofovir alafenamida y tolbutamida.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de glecaprevir o pibrentasvir en mujeres embarazadas.

Los estudios en ratas/ratones con glecaprevir o pibrentasvir no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción. En conejos a los que se administró glecaprevir se observó toxicidad materna asociada a muerte embriofetal, lo cual impidió la evaluación de glecaprevir a los niveles de exposición clínica en esta especie (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Maviret durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si glecaprevir o pibrentasvir se excretan en la leche materna. Los datos farmacocinéticos disponibles en animales muestran que glecaprevir y pibrentasvir se excretan en la leche (para mayor información ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo en lactantes. Se debe decidir si es

necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Maviret tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad

No se dispone de datos acerca del efecto de glecaprevir y/o pibrentasvir sobre la fertilidad en seres humanos. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales de glecaprevir ni pibrentasvir sobre la fertilidad a niveles de exposición superiores a los alcanzados en seres humanos a la dosis recomendada (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Maviret sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En estudios de Fase 2 y 3 agrupados de sujetos adultos que recibieron Maviret con infección por el VHC con genotipo 1, 2, 3, 4, 5 o 6, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (incidencia $\geq 10\%$) fueron cefalea y fatiga. Menos del 0,1 % de los pacientes tratados con Maviret presentaron reacciones adversas graves (accidente isquémico transitorio). La proporción de pacientes tratados con Maviret que interrumpieron de forma permanente el tratamiento debido a reacciones adversas fue del 0,1 %.

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se identificaron en estudios de registro de Fase 2 y 3 en adultos infectados por el VHC con o sin cirrosis tratados con Maviret durante 8, 12 o 16 semanas, o durante la experiencia postcomercialización. A continuación se enumeran las reacciones adversas según la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia. Las frecuencias se definen del siguiente modo: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 4: Reacciones adversas identificadas con Maviret

Frecuencia	Reacciones adversas
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	
Poco frecuentes	angioedema
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Muy frecuentes	cefalea
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Frecuentes	diarrea, náuseas
<i>Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo</i>	
No conocida	prurito
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Muy frecuentes	fatiga
Frecuentes	astenia
<i>Exploraciones complementarias</i>	
Frecuentes	aumento de la bilirrubina total

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones adversas en pacientes con insuficiencia renal grave, incluidos pacientes en diálisis

La seguridad de Maviret en pacientes con enfermedad renal crónica (incluidos pacientes en diálisis) e infección crónica por el VHC con genotipo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 y enfermedad hepática compensada (con o sin cirrosis) se evaluó en adultos en EXPEDITION-4 (n=104) y en EXPEDITION-5 (n=101). Las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes con insuficiencia renal grave fueron prurito (17 %) y fatiga (12 %) en EXPEDITION-4 y prurito (14,9%) en EXPEDITION-5.

Reacciones adversas en pacientes receptores de trasplante hepático o renal

La seguridad de Maviret se evaluó tras el trasplante en 100 receptores adultos de trasplante hepático o renal con infección crónica por VHC con genotipos 1, 2, 3, 4 o 6 sin cirrosis (MAGELLAN-2). El perfil de seguridad global de los receptores de trasplante fue comparable al observado en los pacientes de los estudios en la Fase 2 y 3. Las reacciones adversas que se observaron en un porcentaje mayor o igual al 5% de los pacientes que recibieron Maviret durante 12 semanas fueron cefalea (17%), fatiga (16%), náuseas (8%) y prurito (7%).

Seguridad en pacientes co-infectados por VHC/VIH-1

El perfil de seguridad global en pacientes adultos co-infectados por VHC/VIH-1 (ENDURANCE-1 y EXPEDITION-2) fue comparable al observado en pacientes adultos infectados solo con VHC.

Población pediátrica

La seguridad de Maviret en adolescentes infectados con VHC GT-1-6 se basa en los datos del estudio abierto de Fase 2/3 en el que participaron 47 pacientes de 12 a < 18 años de edad tratados con Maviret durante 8 a 16 semanas (DORA Parte 1). Las reacciones adversas observadas fueron comparables con las observadas en los estudios clínicos de Maviret en adultos.

Aumentos de la bilirrubina sérica

En el 1,3 % de los pacientes, se observaron aumentos de la bilirrubina total de un mínimo de 2 veces el límite superior de la normalidad (LSN) relacionadas con la inhibición mediada por glecaprevir de los transportadores y el metabolismo de la bilirrubina. Estos aumentos de la bilirrubina fueron asintomáticos y transitorios y ocurrieron típicamente al inicio del tratamiento. Estos incrementos en la bilirrubina fueron indirectos y no estuvieron asociados a elevaciones de la ALT. Se notificaron casos de hiperbilirrubinemia directa en el 0,3 % de los pacientes.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Las dosis máximas documentadas que se han administrado a voluntarios sanos son 1.200 mg de glecaprevir una vez al día durante 7 días y 600 mg de pibrentasvir una vez al día durante 10 días. Se observaron aumentos asintomáticos de la ALT sérica ($> 5 \times$ LSN) en 1 de los 70 voluntarios sanos tras la administración de múltiples dosis de glecaprevir (700 mg o 800 mg) una vez al día durante un período ≥ 7 días. En caso de sobredosis, se debe supervisar al paciente para detectar signos y síntomas de toxicidad (ver sección 4.8). Se debe iniciar inmediatamente el tratamiento sintomático pertinente. La eliminación de glecaprevir y pibrentasvir por hemodiálisis no es significativa.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales de uso sistémico, antivirales de acción directa, código ATC: J05AP57.

Mecanismo de acción

Maviret es una combinación a dosis fijas de dos antivirales pangenotípicos de acción directa, glecaprevir (inhibidor de la proteasa NS3/4A) y pibrentasvir (inhibidor de NS5A), teniendo como diana múltiples etapas del ciclo de vida del VHC.

Glecaprevir

Glecaprevir es un inhibidor pangenotípico de la proteasa NS3/4A del VHC, la cual es necesaria para la escisión proteolítica de la poliproteína codificada por el VHC (para dar lugar a las formas maduras de las proteínas NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B) y esencial para la replicación viral.

Pibrentasvir

Pibrentasvir es un inhibidor pangenotípico de la proteína NS5A del VHC, la cual es esencial para la replicación del ARN viral y el ensamblaje de los viriones. El mecanismo de acción de pibrentasvir se ha caracterizado mediante estudios de actividad antiviral en cultivo celular y estudios de mapeo de resistencia farmacológica.

Actividad antiviral

Los valores de la CE_{50} de glecaprevir y pibrentasvir frente a replicones quiméricos o de longitud completa que codifican las proteínas NS3 o NS5A de cepas de laboratorio se presentan en la Tabla 5.

Tabla 5. Actividad de glecaprevir y pibrentasvir frente a líneas celulares con replicones del VHC de los genotipos 1-6

Subtipo del VHC	CE_{50} de glecaprevir, nM	CE_{50} de pibrentasvir, nM
1a	0,85	0,0018
1b	0,94	0,0043
2a	2,2	0,0023
2b	4,6	0,0019
3a	1,9	0,0021
4a	2,8	0,0019
5a	ND	0,0014
6a	0,86	0,0028

ND = no disponible

La actividad *in vitro* de glecaprevir también se estudió en un análisis bioquímico, en el que se obtuvieron valores bajos similares de la CE_{50} frente a todos los genotipos.

Los valores de la CE_{50} de glecaprevir y pibrentasvir frente a replicones quiméricos que codifican las proteínas NS3 o NS5A de cepas clínicas se presentan en la Tabla 6.

Tabla 6. Actividad de glecaprevir y pibrentasvir frente a replicones transitorios que contienen las proteínas NS3 o NS5A de cepas clínicas del VHC de los genotipos 1-6

Subtipo del VHC	Glecaprevir		Pibrentasvir	
	Número de cepas clínicas	Mediana de la CE_{50} , nM (intervalo)	Número de cepas clínicas	Mediana de la CE_{50} , nM (intervalo)
1a	11	0,08 (0,05-0,12)	11	0,0009 (0,0006-0,0017)
1b	9	0,29 (0,20-0,68)	8	0,0027 (0,0014-0,0035)
2a	4	1,6 (0,66-1,9)	6	0,0009 (0,0005-0,0019)

2b	4	2,2 (1,4-3,2)	11	0,0013 (0,0011-0,0019)
3a	2	2,3 (0,71-3,8)	14	0,0007 (0,0005-0,0017)
4a	6	0,41 (0,31-0,55)	8	0,0005 (0,0003-0,0013)
4b	ND	ND	3	0,0012 (0,0005-0,0018)
4d	3	0,17 (0,13-0,25)	7	0,0014 (0,0010-0,0018)
5a	1	0,12	1	0,0011
6a	ND	ND	3	0,0007 (0,0006-0,0010)
6e	ND	ND	1	0,0008
6p	ND	ND	1	0,0005

ND = no disponible

Resistencia

En cultivo celular

Se efectuó una caracterización fenotípica en replicones de las sustituciones de aminoácidos en NS3 o NS5A seleccionadas en cultivo celular, o importantes para cada clase de inhibidor.

Las sustituciones importantes para la clase de los inhibidores de la proteasa del VHC en las posiciones 36, 43, 54, 55, 56, 155, 166 o 170 de NS3 no tuvieron ningún impacto sobre la actividad de glecaprevir. Las sustituciones en la posición del aminoácido 168 de NS3 no tuvo ningún impacto en el genotipo 2, mientras que algunas sustituciones en la posición 168 redujeron la sensibilidad a glecaprevir hasta en 55 veces (genotipos 1, 3, 4) o en más de 100 veces (genotipo 6). Algunas sustituciones en la posición 156 redujeron la sensibilidad a glecaprevir (genotipos del 1 al 4) en más de 100 veces. Las sustituciones en la posición del aminoácido 80 no redujeron la sensibilidad a glecaprevir, excepto Q80R en el genotipo 3a, que la redujo en 21 veces.

Las sustituciones de un solo aminoácido importantes para la clase de inhibidores de NS5A en las posiciones 24, 28, 30, 31, 58, 92 o 93 de NS5A en los genotipos 1 a 6 no tuvieron ningún impacto sobre la actividad de pibrentasvir. En concreto, en el genotipo 3a, ni A30K ni Y93H tuvieron impacto alguno sobre la actividad de pibrentasvir. Algunas combinaciones de sustituciones en los genotipos 1a y 3a (como A30K + Y93H en el genotipo 3a) provocaron reducciones de la sensibilidad a pibrentasvir. En el replicón del genotipo 3b, la presencia de polimorfismos naturales K30 y M31 en NS5A redujo la sensibilidad a pibrentasvir en 24 veces en relación con la actividad de pibrentasvir en el replicón del genotipo 3a.

En estudios clínicos

Estudios en pacientes sin tratamiento previo (naïve) y pacientes adultos tratados previamente con peginterferón (pegINF), ribavirina (RBV) y/o sofosbuvir, con o sin cirrosis

De los aproximadamente 2.300 pacientes tratados con Maviret durante 8, 12 o 16 semanas en estudios clínicos de fase II y III de registro, 22 experimentaron fallo virológico (2 con infección por el genotipo 1, 2 por el genotipo 2 y 18 por el genotipo 3).

De los 2 pacientes con infección por el genotipo 1 y fallo virológico, uno presentó las sustituciones, A156V en NS3 y Q30R/L31M/H58D en NS5A, surgidas durante el tratamiento y el otro paciente, presentó las sustituciones Q30R/H58D (mientras que la Y93N se detectó en el momento basal y en el postratamiento) en NS5A.

De los 2 pacientes con infección por el genotipo 2, no se observaron sustituciones surgidas durante el tratamiento en NS3 ni en NS5A (el polimorfismo M31 en NS5A se detectó en el momento basal y en

el postratamiento en ambos pacientes).

De los 18 pacientes con infección por el genotipo 3 tratados con Maviret durante 8, 12 o 16 semanas y con fallo virológico, se observaron las sustituciones surgidas durante el tratamiento en NS3 Y56H/N, Q80K/R, A156G o Q168L/R en 11 de ellos. A166S o Q168R se detectaron en la visita basal y postratamiento en 5 pacientes. Las sustituciones surgidas durante el tratamiento en NS5A M28G, A30G/K, L31F, P58T o Y93H se observaron en 16 pacientes, y 13 sujetos presentaron las sustituciones A30K (n = 9) o Y93H (n = 5) al inicio y en el postratamiento.

Estudios en pacientes adultos con o sin cirrosis compensada con experiencia previa con inhibidores de la proteasa NS3/4A y/o inhibidores de NS5A

De los 113 pacientes tratados con Maviret en el estudio MAGELLAN-1 durante 12 o 16 semanas, 10 experimentaron fallo virológico.

De los 10 pacientes con infección por el genotipo 1 con fallo virológico, las sustituciones surgidas durante el tratamiento V36A/M, R155K/T, A156G/T/V o D168A/T en NS3 se observaron en 7 de ellos. De los 10 pacientes, 5 presentaban combinaciones de V36M, Y56H, R155K/T o D168A/E en NS3 al inicio y en el postratamiento. Todos los pacientes con infección por el genotipo 1 y fallo virológico tenían una o más de las sustituciones L/M28M/T/V, Q30E/G/H/K/L/R, L31M, delección de P32, H58C/D o Y93H en NS5A al inicio; junto con sustituciones adicionales surgidas durante el tratamiento M28A/G, P29Q/R, Q30K, H58D o Y93H en NS5A en 7 de los pacientes en el momento del fallo virológico.

Trece de los 177 pacientes con infección crónica por el VHC por el GT1 (todos los fallos virológicos tenían infección por GT1a) que habían recibido tratamiento previo con un inhibidor de NS5A + SOF tratados con Maviret en el estudio B16-439 durante 12 semanas (9 de 13) o 16 semanas (4 de 13) experimentaron fallo virológico. Entre los 13 fallos virológicos, se observaron sustituciones surgidas durante el tratamiento en NS3 en 4 pacientes en el momento del fallo: A156V (n = 2) o R155W + A156G (n = 2); 3 de estos 4 pacientes también presentaban Q80K basal y en el momento del fallo. Doce de los 13 fallos virológicos presentaron uno o más polimorfismos en NS5A en posiciones aminoacídicas distintivas (M28V/T, Q30E/H/N/R, L31M/V, H58D, E62D/Q o Y93H/N) en el momento basal, y 10 de 13 desarrollaron sustituciones en NS5A adicionales (M28A/S/T (n = 3), Q30N (n = 1), L31M/V (n = 2), P32del (n = 1), H58D (n = 4), E62D (n = 1)) en el momento del fallo durante el tratamiento.

Efecto de los polimorfismos basales de aminoácidos del VHC en la respuesta al tratamiento

Se realizó un análisis agrupado de los pacientes adultos no tratados previamente (naïve) y tratados previamente con interferón, ribavirina y/o sofosbuvir que recibieron Maviret en los estudios clínicos de fase II y III, para explorar la relación entre los polimorfismos basales y la respuesta al tratamiento y describir las sustituciones observadas en el momento del fallo virológico. Se evaluaron los polimorfismos basales relativos a una secuencia de referencia específica de subtipo en las posiciones de los aminoácidos 155, 156 y 168 en NS3, y 24, 28, 30, 31, 58, 92 y 93 en NS5A para un umbral de detección del 15 % mediante secuenciación de última generación. Se detectaron polimorfismos basales en NS3 en el 1,1 % (9/845), el 0,8 % (3/398), el 1,6 % (10/613), el 1,2 % (2/164), el 41,9 % (13/31) y el 2,9 % (1/34) de los pacientes con infección por el VHC con genotipo 1, 2, 3, 4, 5 y 6, respectivamente. Se detectaron polimorfismos basales en NS5A en el 26,8 % (225/841), el 79,8 % (331/415), el 22,1 % (136/615), el 49,7 % (80/161), el 12,9 % (4/31) y el 54,1 % (20/37) de los pacientes con infección por el VHC con genotipo 1, 2, 3, 4, 5 y 6, respectivamente.

Genotipos 1, 2, 4, 5 y 6: los polimorfismos basales en los virus del genotipo 1, 2, 4, 5 y 6 no tuvieron ningún efecto sobre la respuesta al tratamiento.

Genotipo 3: En los pacientes que recibieron la pauta recomendada (n = 313), los polimorfismos basales en NS5A (Y93H incluido) o NS3 no tuvieron un impacto relevante sobre la respuesta al tratamiento. Todos los pacientes (15/15) con Y93H y el 77 % de los pacientes (17/22) con A30K en NS5A al inicio alcanzaron la RVS12. La prevalencia general de A30K e Y93H al inicio fue del 7,0 %

y del 4,8 %, respectivamente. La capacidad para evaluar el impacto de los polimorfismos basales en NS5A fue limitada en pacientes no tratados previamente (naïve) con cirrosis y en los pacientes tratados previamente, debido a la baja prevalencia de A30K (3,0 %, 4/132) o Y93H (3,8 %, 5/132).

Resistencia cruzada

Los datos *in vitro* indican que la mayoría de las sustituciones asociadas a resistencia en NS5A en las posiciones aminoacídicas 24, 28, 30, 31, 58, 92 o 93 y que confieren resistencia a ombitasvir, daclatasvir, ledipasvir, elbasvir, o velpatasvir, mantuvieron la sensibilidad a pibrentasvir. Algunas combinaciones de sustituciones en NS5A en dichas posiciones mostraron una disminución en la sensibilidad a pibrentasvir. Glecaprevir fue totalmente activo frente a las sustituciones asociadas a resistencia en NS5A, mientras que pibrentasvir fue totalmente activo frente a las sustituciones asociadas a resistencia en NS3. Tanto glecaprevir como pibrentasvir fueron totalmente activos frente a las sustituciones asociadas a la resistencia a inhibidores nucleotídicos y no nucleotídicos de NS5B.

Eficacia clínica y seguridad

En la Tabla 7 se resumen los estudios clínicos realizados con Maviret en pacientes adultos y adolescentes con infección por el VHC con genotipo 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

Tabla 7: Estudios clínicos de Maviret en pacientes con infección por el VHC con genotipo 1, 2, 3, 4, 5 o 6

Genotipo (GT)	Estudio clínico	Resumen del diseño del estudio
Pacientes TN y TE con PRS sin cirrosis		
GT1	ENDURANCE-1**	Maviret durante 8 semanas (n = 351) o 12 semanas (n = 352)
	SURVEYOR-1	Maviret durante 8 semanas (n = 34)
GT2	ENDURANCE-2	Maviret (n = 202) o placebo (n = 100) durante 12 semanas
	SURVEYOR-2 ^b	Maviret durante 8 semanas (n = 199) o 12 semanas (n = 25)
GT3	ENDURANCE-3	Maviret durante 8 semanas (n = 157) o 12 semanas (n = 233) Sofosbuvir + daclatasvir durante 12 semanas (n = 115)
	SURVEYOR-2	Maviret durante 8 semanas (solo TN, n = 29), 12 semanas (n = 76) o 16 semanas (TE solo, n = 22)
GT4, 5, 6	ENDURANCE-4	Maviret durante 12 semanas (n = 121)
	ENDURANCE-5,6	Maviret durante 8 semanas (n = 75)
	SURVEYOR-1	Maviret durante 12 semanas (n = 32)
	SURVEYOR-2 ^c	Maviret durante 8 semanas (n = 58)
GT1-6	VOYAGE-1 ^f	Maviret durante 8 semanas (GT 1,2,4,5 y 6 y GT3 TN) (n=356) o 16 semanas (GT3 solo TE, n=6)
Pacientes TN y TE con PRS con cirrosis		
GT1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION-1	Maviret durante 12 semanas (n = 146)
GT3	SURVEYOR-2 ^d	Maviret durante 12 semanas (TN solo, n = 64) o 16 semanas (solo TE, n = 51)
GT5, 6	ENDURANCE-5,6	Maviret durante 12 semanas (n = 9)
GT1-6	VOYAGE-2 ^f	Maviret durante 12 semanas (GT1,2,4,5 y 6 y GT3 TN) (n=157) o 16 semanas (GT3 solo TE, n=3)
GT 1-6	EXPEDITION-8	Maviret durante 8 semanas (n=343) (solo TN)
Pacientes con ERC en estadios 3b, 4 y 5 con o sin cirrosis		
GT1-6	EXPEDITION-4	Maviret durante 12 semanas (n = 104)
GT1-6	EXPEDITION-5	Maviret durante 8 semanas (n=84), 12 semanas (n=13) o 16 semanas (n=4)
Pacientes tratados previamente con inhibidores de NS5A y/o IP con o sin cirrosis		
GT1, 4	MAGELLAN-1 ^e	Maviret durante 12 semanas (n = 66) o 16 semanas (n = 47)
GT1	B16-439	Maviret durante 12 semanas (n = 78) o 16 semanas (n = 78) o Maviret + RBV durante 12 semanas (n = 21) ^g
Pacientes co-infectados por VHC/VIH-1 con o sin cirrosis		
GT1-6	EXPEDITION-2	Maviret durante 8 semanas(n=137) o 12 semanas (n=16)
Receptores de trasplante hepático o renal		
GT1-6	MAGELLAN-2	Maviret durante 12 semanas (n=100)
Adolescentes (12 a < 18 años)		
GT1-6	DORA (Parte 1)	Maviret durante 8 semanas (n=44) o 16 semanas (n=3)

TN = del inglés *treatment-naïve* (sin tratamiento previo); TE con PRS = del inglés *treatment-experienced* (con tratamiento previo) (incluyendo IFNpeg [o IFN]/ ribavirina/sofosbuvir), IP = inhibidores de la proteasa; ERC = enfermedad renal crónica.

*a. ENDURANCE-1 incluyó 33 pacientes co-infectados por el VIH-1. DORA incluyó 2 pacientes co-infectados por VIH-1.

b. GT2 de SURVEYOR-2 Partes 1 y 2 – Maviret durante 8 semanas (n=54) o 12 semanas (n=25); GT2 de SURVEYOR-2 Parte 4 – Maviret durante 8 semanas (n=145).

c. GT3 sin cirrosis de SURVEYOR-2 Partes 1 y 2 - Maviret durante 8 semanas (n=29) o 12 semanas (n=54); GT3 sin cirrosis de SURVEYOR-2 Parte 3 - Maviret durante 12 semanas (n=22) o 16 semanas (n=22).

- d. GT3 con cirrosis de SURVEYOR-2 Parte 2 - Maviret durante 12 semanas (n = 24) o 16 semanas (n=4); GT3 con cirrosis de SURVEYOR-2 Parte 3 - Maviret durante 12 semanas (n=40) o 16 semanas (n = 47).
- e. GT1, 4 de MAGELLAN-1 Parte 1 - Maviret durante 12 semanas (n=22); GT1, 4 de MAGELLAN-1 Parte 2 - Maviret durante 12 semanas (n=44) o 16 semanas (n=47).
- f. VOYAGE-1 and VOYAGE-2 fueron estudios regionales asiáticos.
- g. Maviret no está recomendado para el retratamiento de pacientes expuestos previamente a inhibidores del NS3/4A y/o NS5A (ver la sección 4.4).

Los valores séricos de ARN del VHC se midieron durante los estudios clínicos con el test COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV de Roche (versión 2.0), con un límite inferior de cuantificación (LIC) de 15 UI/ml (excepto en los estudios SURVEYOR-1 y SURVEYOR-2, en los que se utilizó el ensayo COBAS TaqMan PCR con retrotranscriptasa [RT-PCR] en tiempo real de Roche v. 2.0, con un LIC de 25 UI/ml). La respuesta virológica sostenida a las 12 semanas (RVS12), definida como la presencia de una cantidad de ARN del VHC inferior al LIC a las 12 semanas después del cese del tratamiento, fue la variable principal en todos los estudios para determinar la tasa de curación de la infección por el VHC.

Estudios clínicos en pacientes sin tratamiento previo (naïve) o tratados previamente, con o sin cirrosis

De los 2.409 pacientes adultos tratados que padecían enfermedad hepática compensada (con o sin cirrosis), que no habían recibido tratamiento previo (naïve) o habían recibido combinaciones de peginterferón, ribavirina y/o sofosbuvir, la mediana de edad fue de 53 años (intervalo: 19 a 88); el 73,3 % no había recibido tratamiento anteriormente y el 26,7 % había recibido una combinación que contenía sofosbuvir, ribavirina y/o peginterferón; el 40,3 % tenía infección por el VHC del genotipo 1; el 19,8 %, del genotipo 2; el 27,8 %, del genotipo 3; el 8,1 %, del genotipo 4 y el 3,4 %, del genotipo 5-6; el 13,1 % tenía una edad \geq 65 años; el 56,6 % eran varones y el 6,2 %, de raza negra; el 12,3 % padecía cirrosis y el 4,3 %, insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal; el 20,0 % tenía un índice de masa corporal de al menos 30 kg/m²; el 7,7 % tuvo co-infección con VIH-1 y la mediana del valor basal de ARN del VHC fue de 6,2 log₁₀ UI/ml.

Tabla 8: RVS12 en pacientes adultos sin tratamiento previo (naïve) y tratados previamente^a con peginterferón, ribavirina y/o sofosbuvir con infección por el VHC de los genotipos 1, 2, 4, 5 y 6 que recibieron el tratamiento con la duración recomendada (datos agrupados de los estudios ENDURANCE-1^b, SURVEYOR-1, -2, y EXPEDITION-1, 2^b, -4 y 8)

	Genotipo 1	Genotipo 2	Genotipo 4	Genotipo 5	Genotipo 6
RVS12 en pacientes sin cirrosis					
8 semanas	99,2% (470/474)	98,1% (202/206)	95,2% (59/62)	100% (2/2)	92,3% (12/13)
Resultado en los pacientes sin RVS12					
FV durante el tratamiento	0,2% (1/474)	0% (0/206)	0% (0/62)	0% (0/2)	0% (0/13)
Recidiva ^c	0% (0/471)	1,0% (2/204)	0% (0/61)	0% (0/2)	0% (0/13)
Otro ^d	0,6% (3/474)	1,0% (2/206)	4,8% (3/62)	0% (0/2)	7,7% (1/13)
RVS12 en pacientes con cirrosis					
8 semanas	97,8% (226/231)	100% (26/26)	100% (13/13)	100% (1/1)	100% (9/9)
12 semanas	96,8% (30/31)	90,0% (9/10)	100% (8/8)	---	100% (1/1)
Resultado en los pacientes con cirrosis					
FV durante el tratamiento	0% (0/262)	0% (0/36)	0% (0/21)	0% (0/1)	0% (0/10)
Recidiva ^c	0,4% (1/256)	0% (0/35)	0% (0/20)	0% (0/1)	0% (0/10)

Otro ^d	1,9% (5/262)	2,8% (1/36)	0% (0/21)	0% (0/1)	0% (0/10)
-------------------	-----------------	----------------	--------------	-------------	--------------

FV = fracaso virológico.

a. El porcentaje de pacientes tratados previamente con PRS (peginterferon/ribavirina/sofosbuvir) es del 26 %, 14 %, 24 %, 0 % y 13 % para los genotipos 1, 2, 4, 5 y 6, respectivamente. Ninguno de los pacientes con el GT5 había recibido previamente PRS y 3 pacientes con el GT6 lo habían recibido antes.

b. Incluidos un total de 154 pacientes co-infectados por VHC/VIH-1 en el ENDURANCE-1 y EXPEDITION-2 que recibieron el tratamiento con la duración recomendada.

c. Se define recidiva como ARN del VHC \geq LIC tras tener respuesta al final del tratamiento en los pacientes que lo completaron.

d. Incluidos pacientes que interrumpieron debido a acontecimientos adversos, pérdida de seguimiento o abandono del estudio.

De los pacientes con infección por el virus del genotipo 1, 2, 4, 5 o 6 y enfermedad renal terminal incluidos en el estudio EXPEDITION-4, el 97,8 % (91/93) alcanzó la RVS12 sin fallos virológicos.

Estudio clínico en pacientes con infección por el virus del genotipo 5 o 6

ENDURANCE-5,6 fue un estudio abierto en 84 pacientes adultos TN o TE con PRS por el VHC del genotipo 5 (N = 23) o del genotipo 6 (N = 61). Los pacientes sin cirrosis recibieron Maviret durante 8 semanas y los pacientes con cirrosis compensada recibieron Maviret durante 12 semanas. De los 84 pacientes tratados, la mediana de edad fue de 59 años (intervalo 24-79); el 27 % tenía VHC genotipo 5, el 73 % tenía VHC genotipo 6; el 54 % era de sexo femenino, el 30 % era de raza blanca, el 68 % era asiático; el 90 % no había recibido tratamiento previo para el VHC; el 11 % tenía cirrosis compensada.

La tasa de RVS12 global fue del 97,6 % (82/84). La tasa de RVS12 fue del 95,7 % (22/23) para los pacientes con infección por el genotipo 5 y del 98,4 % (60/61) para los pacientes con infección por el genotipo 6. Un paciente TN infectado por el genotipo 5 sin cirrosis experimentó recidiva y un paciente TN infectado por el virus del genotipo 6 con cirrosis compensada experimentó fallo virológico durante el tratamiento.

Pacientes con infección por el virus del genotipo 1, 2, 4, 5 o 6 con cirrosis que recibieron 8 semanas de Maviret

La seguridad y la eficacia de Maviret administrado durante 8 semanas en pacientes adultos con infección por el virus del genotipo 1, 2, 4, 5 o 6 sin tratamiento previo con cirrosis compensada, se evaluó en un estudio abierto de un solo brazo (EXPEDITION-8).

De los 280 pacientes tratados, la edad media fue de 60 años (rango: de 34 a 88); el 81,8% tenía VHC genotipo 1; el 10% tenía VHC genotipo 2; el 4,6% tenía VHC genotipo 4; el 0,4% tenía VHC genotipo 5; el 3,2% tenía VHC genotipo 6; el 60% eran hombres; el 9,6% eran negros.

La tasa global de SVR12 fue del 98,2% (275/280). No hubo fallos virológicos.

Pacientes con infección por el virus del genotipo 3

La eficacia de Maviret en pacientes con infección crónica por el VHC del genotipo 3 que no habían recibido tratamiento previo (naïve) o habían recibido combinaciones con peginterferón, ribavirina y/o sofosbuvir se demostró en los estudios clínicos ENDURANCE-3 (adultos sin tratamiento previo [naïve] y sin cirrosis), EXPEDITION-8 (adultos sin tratamiento previo [naïve] y con cirrosis) y SURVEYOR-2 parte 3 (adultos con y sin cirrosis y/o con tratamiento previo).

El estudio ENDURANCE-3 fue un estudio comparativo con tratamiento activo, parcialmente aleatorizado y abierto en pacientes con infección por el virus del genotipo 3 sin tratamiento previo (naïve). Los pacientes fueron aleatorizados (2:1) para recibir Maviret durante 12 semanas o la combinación de sofosbuvir y daclatasvir durante 12 semanas; posteriormente, en el estudio se incluyó un tercer grupo (no aleatorizado) con Maviret durante 8 semanas. El estudio EXPEDITION-8 fue un estudio abierto, de un solo brazo, en pacientes infectados por los genotipos 1, 2, 3, 4, 5 o 6 que no

habían recibido tratamiento previo (naïve) y con cirrosis compensada que recibieron Maviret durante 8 semanas. El estudio SURVEYOR-2 parte 3 fue un estudio abierto que evaluó la eficacia de Maviret durante 16 semanas en pacientes con infección por el virus del genotipo 3 y con tratamiento previo sin cirrosis y con cirrosis compensada. De los pacientes tratados previamente, el 46 % (42/91) habían fracasado a una pauta previa que contenía sofosbuvir.

Tabla 9: RVS12 en pacientes con infección por el virus del genotipo 3, sin tratamiento previo (naïve) y sin cirrosis (ENDURANCE-3)

RVS	Maviret 8 semanas N = 157	Maviret 12 semanas N = 233	Sofosbuvir + daclatasvir 12 semanas N = 115
		94,9 % (149/157)	95,3 % (222/233)
	Diferencia entre tratamientos -1,2 %; intervalo de confianza del 95 % (-5,6 % al 3,1 %)		
	Diferencia entre tratamientos -0,4 %; intervalo de confianza del 97,5 % (-5,4 % al 4,6 %)		
Resultado en los pacientes sin RVS12			
FV durante el tratamiento	0,6 % (1/157)	0,4 % (1/233)	0 % (0/115)
Recidiva ^a	3,3 % (5/150)	1,4 % (3/222)	0,9 % (1/114)
Otro ^b	1,3 % (2/157)	3,0 % (7/233)	2,6 % (3/115)

a. Se define la recidiva como ARN del VHC \geq LIC tras tener respuesta al final del tratamiento en los pacientes que lo completaron.

b. Incluidos los pacientes que interrumpieron debido a acontecimientos adversos, a la pérdida de seguimiento o al abandono del estudio.

En un análisis agrupado de pacientes adultos sin cirrosis no tratados previamente (datos de estudios de fases II y III) en el que se evaluó la RVS12 de acuerdo con la presencia de A30K basal, se detectó una tasa de RVS12 numéricamente menor en los pacientes con A30K tratados durante 8 semanas que en los tratados durante 12 semanas (78 % [14/18] frente al 93 % [13/14]).

Tabla 10: RVS12 en pacientes con infección por el virus del genotipo 3 con o sin cirrosis (SURVEYOR-2 parte 3 y EXPEDITION-8)

	Sin tratamiento previo (naïve) con cirrosis	Sin tratamiento previo (naïve) con cirrosis	Con tratamiento previo con o sin cirrosis
	MAVIRET 8 semanas (N = 63)	MAVIRET 12 semanas (N = 40)	MAVIRET 16 semanas (N = 69)
RVS	95,2 % (60/63)	97,5 % (39/40)	95,7 % (66/69)
Resultado en los pacientes sin RVS12			
FV durante el tratamiento	0 % (0/63)	0 % (0/40)	1,4 % (1/69)
Recidiva ^a	1,6 % (1/62)	0 % (0/39)	2,9 % (2/68)
Otro ^b	3,2 % (2/63)	2,5 % (1/40)	0 % (0/69)
RVS por estado de cirrosis			
Sin cirrosis	ND	ND	95,5 % (21/22)
Con cirrosis	95,2 % (60/63)	97,5 % (39/40)	95,7 % (45/47)

a. Se define la recidiva como ARN del VHC \geq LIC tras tener respuesta al final del tratamiento en los pacientes que lo completaron.

b. Incluidos los pacientes que interrumpieron debido a acontecimientos adversos, a la pérdida de seguimiento o al abandono del estudio.

De los pacientes con infección por el virus del genotipo 3 y enfermedad renal terminal inscritos en el estudio EXPEDITION-4, el 100 % (11/11) alcanzó la RVS12.

Pacientes con infección por el virus del genotipo 3b.

El GT3b es un subtipo reportado en un número relativamente pequeño de pacientes infectados por el VHC en China y en algunos países del sur y sureste de Asia, pero se da rara vez fuera de esta región. Los estudios VOYAGE-1 y VOYAGE-2 se realizaron en China, Singapur y Corea del Sur en pacientes adultos infectados por los genotipos 1-6 sin cirrosis (VOYAGE-1) o con cirrosis compensada (VOYAGE-2) sin tratamiento previo o naïve (TN) o con experiencia previa a combinaciones de interferón, peginterferón, ribavirina y/o sofosbuvir (TE-PRS). Todos los pacientes sin cirrosis o con cirrosis compensada recibieron tratamiento con Maviret durante 8 o 12 semanas, respectivamente, excepto los pacientes GT3 TE-PRS quienes recibieron tratamiento con Maviret durante 16 semanas. Las tasas generales de RVS12 fueron del 97,2% (352/362) y del 99,4% (159/160) en VOYAGE-1 y VOYAGE-2, respectivamente.

Entre los pacientes infectados por el GT3b sin cirrosis, se observó una tasa de RVS12 numéricamente inferior, de 58,3% (7/12) [62,5% (5/8) para pacientes TN y 50% (2/4) para pacientes TE-PRS] en comparación con sujetos GT3a sin cirrosis (92,9% (13/14)). Tres pacientes infectados por el GT3b TN experimentaron recidiva y dos pacientes infectados por el GT3b TE-PRS experimentaron fallo virológico durante el tratamiento. Entre los pacientes con cirrosis compensada, la tasa global de RVS12 para los pacientes infectados con el GT3b fue del 87,5% (7/8) [85,7% (6/7) para los pacientes TN y del 100% (1/1) para los pacientes TE-PRS] y del 100% (6/6) para pacientes infectados con el GT3a. Un paciente infectado por el GT3b TN experimentó recidiva.

Tasa global de RVS12 de los estudios clínicos en pacientes adultos sin tratamiento previo (naïve) o en pacientes tratados con o sin cirrosis

De los pacientes sin tratamiento previo o naïve (TN) o con experiencia previa a combinaciones de interferón, peginterferón, ribavirina y/o sofosbuvir (TE-PRS) que recibieron el tratamiento con la duración recomendada, el 97,5 % (1.395/1.431) alcanzó RVS12, mientras que el 0,2 % (3/1.431) experimentó fallo virológico durante el tratamiento y el 0,9 % (12/1.407), una recidiva posterior al tratamiento.

En pacientes TN o TE-PRS con cirrosis compensada que recibieron el tratamiento con la duración recomendada, el 97,1 % (431/444) alcanzó RVS12 (de los cuales, el 97,7 % [335/343] de pacientes TN lograron RSV12), mientras que el 0,2 % (1/444) experimentó fallo virológico durante el tratamiento y un 0,9 % (4/434) experimentó una recidiva posterior al tratamiento.

En pacientes TN sin cirrosis que recibieron la duración recomendada de 8 semanas, el 97,5 % (749/768) lograron RVS12, mientras que el 0,1 % (1/768) experimentó fallo virológico durante el tratamiento y el 0,7 % (5/755) experimentaron recidiva posterior al tratamiento.

En pacientes TE-PRS sin cirrosis que recibieron la duración recomendada, el 98,2 % (215/219) alcanzó RVS12, mientras que el 0,5 % (1/219) experimentó fallo virológico durante el tratamiento y el 1,4 % (3/218) experimentaron recidiva posterior al tratamiento.

La presencia de co-infección por VHC/VIH-1 no tuvo impacto en la eficacia. La tasa de RVS12 en pacientes TN o TE-PRS co-infectados por VHC/VIH-1 tratados durante 8 o 12 semanas (sin cirrosis y con cirrosis compensada, respectivamente) fue del 98,2 % (165/168) en el ENDURANCE-1 y EXPEDITION-2. Un sujeto presentó fallo virológico durante el tratamiento (0,6%, 1/168) y ningún sujeto tuvo recidiva (0%, 0/166).

Estudios clínicos en receptores de trasplante hepático o renal

MAGELLAN-2 fue un estudio abierto, de un solo brazo en 100 sujetos adultos infectados por VHC con GT1-6 sin cirrosis a los que se les administró Maviret durante 12 semanas después de recibir un trasplante hepático o renal. En el estudio participaron pacientes sin tratamiento previo al VHC (naïve) o pacientes con experiencia previa a combinaciones de (peg) interferon, ribavirina y/o sofosbuvir, a excepción de los pacientes con GT3, todos ellos sin tratamiento previo (naïve).

De los 100 pacientes tratados, la mediana de edad fue de 60 años (rango: 39 a 78); el 57% fueron VHC genotipo 1, el 13% VHC genotipo 2, el 24% VHC genotipo 3, el 4% VHC genotipo 4, y el 2% VHC genotipo 6; de los cuales el 75% eran hombres; el 8% eran negros; el 66% no recibió tratamiento previo (*naïve*) para el VHC; ninguno tenía cirrosis y el 80% tenía un estadio basal de fibrosis F0 o F1; el 80% eran receptores de trasplante hepático y el 20% de trasplante renal. Los inmunosupresores permitidos para la administración concomitante fueron ciclosporina ≤ 100 mg/día, tacrolimus, sirolimus, everolimus, azatioprina, ácido micofenólico, prednisona, y prednisolona.

La tasa global de RVS12 en pacientes post-trasplantados fue de 98,0% (98/100). Hubo una recidiva y no hubo fallos virológicos durante el tratamiento.

Estudios clínicos en pacientes con insuficiencia renal

EXPEDITION-5 fue un estudio abierto en 101 pacientes adultos infectados con VHC GT1-6 sin cirrosis o con cirrosis compensada y enfermedad renal crónica (ERC) en estadio 3b, 4 o 5. En el estudio participaron pacientes sin tratamiento previo al VHC (*naïve*) o pacientes con experiencia previa a combinaciones de (peg) interferón, ribavirina y/o sofosbuvir y recibieron Maviret durante 8, 12 ó 16 semanas siguiendo la duración de tratamiento aprobada.

De los 101 pacientes tratados, la mediana de edad fue 58 años (rango: 32 a 87); el 53% fueron VHC genotipo 1; el 27% VHC genotipo 2; el 15% VHC genotipo 3; el 4% VHC genotipo 4; el 59% eran hombres; el 73% fueron de raza blanca; el 80% no recibió tratamiento previo (*naïve*) para el VHC; el 13% tenía cirrosis y el 65% tenía estado basal de fibrosis en estadio F0 o F1; el 7% fueron pacientes con ERC estadio 3b; el 17% ERC estadio 4 y el 76% ERC estadio 5 (todos recibiendo diálisis); 84 pacientes recibieron tratamiento durante 8 semanas, 13 pacientes recibieron tratamiento durante 12 semanas y 4 pacientes recibieron tratamiento durante 16 semanas.

La tasa global de RVS12 fue de 97% (98/101). No hubo fallos virológicos.

Durabilidad de la respuesta virológica sostenida

En un estudio de seguimiento a largo plazo (M13-576), el 99,5% (374/376) de los sujetos adultos que habían alcanzado una RVS12 en estudios clínicos previos de Maviret mantuvieron la RVS hasta su última visita de seguimiento (mediana de la duración del seguimiento: 35,5 meses): el 100%, el 99,6% y el 95,8% de los sujetos que habían recibido tratamiento con Maviret durante 8, 12 y 16 semanas, respectivamente. De los 2 sujetos que no mantuvieron la RVS, 1 presentó una recidiva tardía 390 días después del tratamiento con Maviret, y el otro sujeto presentó una reinfección por un genotipo diferente del VHC.

Pacientes de edad avanzada

En los estudios clínicos de Maviret participaron 328 pacientes de 65 años o más (13,8 % del número total de pacientes). Las tasas de respuesta observadas en los pacientes de edad ≥ 65 años fueron similares a las de los pacientes de edad < 65 años en todos los grupos de tratamiento.

Población pediátrica

DORA (Parte 1) fue un estudio abierto para evaluar la eficacia y seguridad en adolescentes de 12 a menos de 18 años de edad que recibieron Maviret 300 mg/120 mg (tres comprimidos recubiertos de 100 mg/40 mg), durante 8 o 16 semanas. 47 pacientes participaron en el estudio DORA (Parte 1). La mediana de edad fue de 14 años (rango: 12 a 17 años); 79% tenían VHC genotipo 1, 6% VHC genotipo 2, 9% VHC genotipo 3, 6% VHC genotipo 4; 55% eran mujeres; 11% fueron de raza negra; 77% fueron pacientes sin tratamiento previo para VHC; 23% fueron tratados previamente con interferón; 4% presentaron co-infección por VIH; ninguno tenía cirrosis; el peso medio fue de 59 kg (rango: entre 32 y 109 kg).

La tasa global de RVS12 fue del 100% (47/47). Ningún paciente experimentó fallo virológico.

Consulte la Ficha Técnica de Maviret gránulos para revisar los datos del ensayo clínico DORA Parte 2 que evaluó la seguridad y la eficacia de la dosis de Maviret gránulos basada en el peso corporal durante 8, 12 o 16 semanas en 80 niños de 3 a 12 años.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de los componentes de Maviret se presentan en la Tabla 11.

Tabla 11: Propiedades farmacocinéticas de los componentes de Maviret en voluntarios adultos sanos

	Glecaprevir	Pibrentasvir
Absorción		
T _{máx} (h) ^a	5,0	5,0
Efecto de los alimentos (en comparación con el ayuno) ^b	↑ 83-163 %	↑ 40-53 %
Distribución		
Unión a proteínas plasmáticas, %	97,5	> 99,9
Cociente sangre/plasma	0,57	0,62
Biotransformación		
Biotransformación	Secundario	Ninguno
Eliminación		
Vía principal de eliminación	Excreción biliar	Excreción biliar
t _{1/2} (h) en estado estacionario	6-9	23-29
Dosis excretada en la orina, % ^c	0,7	0
Dosis excretada en las heces, % ^c	92,1 ^d	96,6
Transporte		
Sustrato de los transportadores	gp-P, BCRP y OATP1B1/3	gp-P y no se descarta BCRP

a. Mediana de T_{máx} tras dosis únicas de glecaprevir y pibrentasvir en voluntarios sanos.

b. Exposición sistémica media con alimentos con un contenido en grasas de moderado a alto.

c. Administración de una dosis única de [¹⁴C]glecaprevir o [¹⁴C]pibrentasvir en estudios de equilibrio de masas.

d. Los metabolitos oxidativos o sus productos de degradación supusieron el 26 % de la dosis radiactiva. No se observaron metabolitos de glecaprevir en el plasma.

En pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C sin cirrosis, después de 3 días de monoterapia con glecaprevir 300 mg/día (N = 6) o con pibrentasvir 120 mg/día (N = 8), la media geométrica del AUC₂₄ fue de 13.600 ng·h/ml en el caso de glecaprevir y de 459 ng·h/ml en el de pibrentasvir. El cálculo de los parámetros farmacocinéticos mediante modelos de farmacocinética poblacional conlleva la incertidumbre inherente a la no linealidad de la dosis y a la interacción cruzada entre glecaprevir y pibrentasvir. Basándonos en los modelos de la farmacocinética poblacional de Maviret en pacientes con hepatitis C crónica, los valores del AUC₂₄ en estado estacionario de glecaprevir y pibrentasvir fueron de 4.800 y 1.430 ng·h/ml en pacientes sin cirrosis (N = 1.804), y de 10.500 y 1.530 ng·h/ml en pacientes con cirrosis (N = 280), respectivamente. Con respecto a los voluntarios sanos (N = 230), los valores poblacionales estimados del AUC_{24,ss} fueron similares (10 % de diferencia) en el caso de glecaprevir y un 34 % menores en el caso de pibrentasvir en los pacientes con infección por el VHC sin cirrosis.

Linealidad/No linealidad

El AUC de glecaprevir aumentó más que de forma proporcional al aumento de la dosis (1.200 mg al día dieron lugar a una exposición 516 veces mayor a la observada con 200 mg al día), lo cual podría estar relacionado con la saturación de los transportadores de captación y de salida.

El AUC de pibrentasvir aumentó más que de forma proporcional al aumento de la dosis en dosis de hasta 120 mg (incremento de la exposición en más de 10 veces con 120 mg al día en comparación con 30 mg al día), pero mostró una farmacocinética lineal a dosis ≥ 120 mg. El incremento no lineal de la exposición con las dosis <120 mg podría estar relacionado con la saturación de los transportadores de salida.

La biodisponibilidad de pibrentasvir cuando se administra junto con glecaprevir es de 3 veces la de pibrentasvir solo. Glecaprevir se ve afectado en menor medida por la administración conjunta con pibrentasvir.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Raza/etnia

No es necesario ajustar la dosis de Maviret en función de la raza o la etnia.

Sexo/peso

No es necesario ajustar la dosis de Maviret en función del sexo o el peso corporal ≥ 45 kg.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis de Maviret a los pacientes de edad avanzada. El análisis de farmacocinética poblacional en pacientes con infección por el VHC mostró que, en el intervalo de edad (12 a 88 años) evaluado, la edad no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a glecaprevir ni a pibrentasvir.

Población pediátrica

No se requiere ajuste de dosis de Maviret en niños desde 12 años en adelante que pesen como mínimo 45 kg. Las exposiciones a glecaprevir y pibrentasvir en adolescentes de 12 a <18 años fueron comparables a las obtenidas en los estudios de Fase 2/3 en adultos.

Maviret está disponible en una formulación en gránulos para niños de 3 a menos de 12 años de edad y con un peso de 12 a menos de 45 kg y se dosifica en función del peso corporal. Los niños que pesen 45 kg o más deben utilizar la formulación en comprimidos. Dado que las formulaciones tienen perfiles farmacocinéticos diferentes, los comprimidos y los gránulos recubiertos no son intercambiables.

La farmacocinética de glecaprevir y pibrentasvir no se ha establecido en niños <3 años de edad o con un peso inferior a 12 kg.

Insuficiencia renal

Se observó un incremento del AUC de glecaprevir y de pibrentasvir ≤ 56 % en los pacientes sin infección por el VHC con insuficiencia renal leve, moderada, grave o avanzado que no estaban en diálisis, en comparación con los pacientes con un funcionamiento renal normal. El AUC de glecaprevir y pibrentasvir fue similar con y sin diálisis (diferencia ≤ 18 %) en los pacientes sin infección por el VHC con necesidad de diálisis. En el análisis de farmacocinética poblacional en pacientes con infección por el VHC, se observó un AUC de glecaprevir un 86 % mayor y un AUC de pibrentasvir un 54 % mayor en los pacientes con enfermedad renal terminal, con o sin diálisis, en comparación con los pacientes con normofunción renal. Se esperan incrementos superiores cuando se considera la concentración del compuesto sin unir.

Tomadas en conjunto, las variaciones de la exposición a Maviret en los pacientes con infección por el VHC e insuficiencia renal con o sin diálisis no fueron de importancia clínica.

Insuficiencia hepática

A dosis clínica y en comparación con los pacientes sin infección por el VHC y con suficiencia hepática, el AUC de glecaprevir fue un 33 % mayor en los pacientes con insuficiencia hepática de clase Child-Pugh A, un 100 % mayor en los pacientes con insuficiencia hepática de clase Child-Pugh B y 11 veces mayor en los pacientes con insuficiencia hepática de clase Child-Pugh C. El AUC de pibrentasvir fue similar en los pacientes con insuficiencia hepática de clase Child-Pugh A, un 26 %

mayor en los pacientes con Child-Pugh B y un 114 % mayor en los pacientes con Child-Pugh C. Se esperan incrementos superiores cuando se considera la concentración del compuesto sin unir.

El análisis de farmacocinética poblacional mostró que, tras la administración de Maviret a los pacientes con infección por el VHC y cirrosis compensada, la exposición a glecaprevir fue aproximadamente 2 veces mayor y la exposición a pibrentasvir similar, en comparación con los pacientes con infección por el VHC sin cirrosis. Se desconoce el mecanismo por el que se producen las diferencias entre la exposición a glecaprevir en los pacientes con hepatitis C crónica con o sin cirrosis.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Glecaprevir y pibrentasvir no fueron genotóxicos en una batería de análisis *in vitro* e *in vivo*, incluidos ensayos de mutagénesis bacteriana, estudios de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos de sangre periférica y ensayos de micronúcleos *in vivo* en roedores. No se han realizado estudios de carcinogenicidad con glecaprevir y pibrentasvir.

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

En los estudios de reproducción en animales, no se observaron efectos adversos en el desarrollo al administrar los componentes de Maviret por separado durante la organogénesis a exposiciones de hasta 53 veces más (ratas; glecaprevir) o 51 y 1,5 veces (ratones y conejos, respectivamente; pibrentasvir) que las exposiciones en seres humanos a la dosis recomendada de Maviret. La toxicidad materna (anorexia, menor peso corporal y menor aumento de peso corporal) junto con cierta toxicidad embriofetal (aumento de las pérdidas postimplantación y del número de resorciones y disminución del peso corporal fetal medio) impidieron la evaluación de glecaprevir en conejos a las exposiciones clínicas. En los estudios del desarrollo peri- y posnatal, no se detectaron efectos sobre el desarrollo con ninguno de los compuestos en roedores a exposiciones sistémicas (AUC) maternas a glecaprevir y pibrentasvir aproximadamente 47 y 74 veces superiores, respectivamente, a la dosis recomendada de exposición en seres humanos. Glecaprevir sin modificar fue el principal componente detectado en la leche de ratas lactantes, sin efectos sobre las crías lactantes. Pibrentasvir fue el único componente detectado en la leche de ratas lactantes, sin efectos sobre las crías lactantes.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Copovidona (tipo K 28)
Vitamina E (tocoferol) polietilenglicol succinato
Sílice coloidal anhidra
Propilenglicol monocaprilato (tipo II)
Croscarmelosa sódica
Estearil fumarato de sodio

Recubrimiento con película

Hipromelosa 2910 (E464)
Lactosa monohidrato
Dióxido de titanio
Macrogol 3350
Óxido de hierro rojo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

5 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envases tipo blíster de PVC/PE/PCTFE y lámina de aluminio.

Envase que contiene 84 (4 cajas de 21 comprimidos) comprimidos recubiertos con película.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemania

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1213/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 26/Julio/2017

Fecha de la última renovación: 22/Marzo/2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Maviret 50 mg/20 mg gránulos recubiertos en sobre

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada sobre contiene 50 mg de glecaprevir y 20 mg de pibrentasvir.

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada sobre de gránulos recubiertos contiene 26 mg de lactosa (como monohidrato) y 4 mg de propilenglicol.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Gránulos recubiertos

Gránulos rosas y amarillos.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Maviret gránulos recubiertos está indicado para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) en niños de 3 años en adelante (ver las secciones 4.2, 4.4 y 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Maviret lo debe iniciar y supervisar un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con infección por el VHC.

Posología

Niños de 3 a menos de 12 años de edad y que pesen de 12 kg a menos de 45 kg

La duración recomendada del tratamiento con Maviret para los pacientes con infección por el VHC con genotipo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 y con hepatopatía compensada (con o sin cirrosis) se presentan en la Tabla 1 y en la Tabla 2. El número de sobres y la dosis en función del peso corporal para niños aparecen indicados en la Tabla 3. Los sobres deben tomarse juntos, con alimentos y una vez al día.

Tabla 1: Duración recomendada del tratamiento con Maviret para pacientes no tratados previamente contra el VHC

Genotipo	Duración recomendada del tratamiento	
	Sin cirrosis	Con cirrosis
GT 1, 2, 3, 4, 5, 6	8 semanas	8 semanas

Tabla 2: Duración recomendada del tratamiento con Maviret para pacientes que presentaron fracaso terapéutico con pegIFN + ribavirina +/- sofosbuvir, o sofosbuvir + ribavirina

Genotipo	Duración recomendada del tratamiento	
	Sin cirrosis	Con cirrosis
GT 1, 2, 4-6	8 semanas	12 semanas
GT 3	16 semanas	16 semanas

Para los pacientes con fracaso al tratamiento previo con un inhibidor de la proteasa NS3/4A y/o un inhibidor de NS5A, ver sección 4.4.

Tabla 3: Dosis recomendada para niños de 3 a menos de 12 años de edad

Peso del niño (kg)	Número de sobres una vez al día (glecaprevir + pibrentasvir)
≥ 12 a < 20 kg	3 sobres (150 mg + 60 mg)
≥ 20 a < 30 kg	4 sobres (200 mg + 80 mg)
≥ 30 a < 45 kg	5 sobres (250 mg + 100 mg)

La dosis para adultos de Maviret comprimidos debe utilizarse en niños que pesen 45 kg o más. Para las instrucciones de dosificación de Maviret comprimidos recubiertos con película, consultar la Ficha Técnica.

Dosis omitidas

Si se omite una dosis de Maviret, la dosis prescrita se puede tomar en las 18 horas posteriores al momento en que estaba prevista su toma. Si han transcurrido más de 18 horas desde la hora habitual de administración de Maviret, el paciente **no** se debe tomar la dosis omitida, sino esperar a tomar la siguiente dosis a su hora habitual. Se debe indicar a los pacientes que no tomen una dosis doble.

En caso de vómitos en las 3 horas posteriores a la administración, se debe tomar otra dosis de Maviret. Si el vómito se produce cuando han pasado más de 3 horas después de la administración, no es necesario tomar otra dosis de Maviret.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de Maviret a los pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal, ni siquiera a los pacientes en diálisis (ver las secciones 5.1 y 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de Maviret a los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A). Maviret no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) y está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) (ver las secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Pacientes receptores de trasplante hepático o renal

Se ha evaluado un tratamiento de 12 semanas de duración y se recomienda en receptores de un trasplante hepático o renal con o sin cirrosis (ver sección 5.1). Se debe considerar una duración del tratamiento de 16 semanas en los pacientes con infección por el genotipo 3 que hayan recibido tratamiento previo con pegIFN + ribavirina +/- sofosbuvir, o sofosbuvir + ribavirina.

Pacientes co-infectados por el VHC/VIH-1

Se deben seguir las recomendaciones posológicas de las Tablas 1 y 2. Para consultar las recomendaciones de la administración junto con antivirales contra el VIH, ver sección 4.5.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Maviret en niños menores de 3 años o que pesen menos de 12 kg. No se dispone de datos. Los niños que pesen 45 kg o más deben utilizar la formulación en comprimidos. Dado que las formulaciones poseen diferentes perfiles farmacocinéticos, los comprimidos y los gránulos recubiertos no son intercambiables. Por consiguiente, es necesario un curso de tratamiento completo con la misma formulación (ver sección 5.2.).

Forma de administración

Para uso oral

- Se debe indicar a los pacientes que deben tomarse la dosis recomendada de Maviret junto con alimentos una vez al día.
- Los gránulos de la dosis diaria total (el contenido total del número requerido de sobres, gránulos rosas y amarillos) deben espolvorearse sobre una pequeña cantidad de un alimento blando con bajo contenido de agua que se pueda coger con una cuchara sin caerse y se pueda tragar sin necesidad de masticar (p.ej. crema de cacahuete, chocolate con avellanas para untar, queso crema/blando, mermelada espesa o yogur griego).
- No deben utilizarse líquidos o alimentos que goteen o se resbalen de la cuchara ya que el medicamento podría disolverse rápidamente y ser menos efectivo.
- La mezcla de alimento y gránulos debe tragarse de inmediato; los gránulos no deben aplastarse ni masticarse.
- No debe administrarse Maviret gránulos a través de sondas de nutrición enteral.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) (ver las secciones 4.2, 4.4 y 5.2).

Uso concomitante con medicamentos que contienen atazanavir, atorvastatina, simvastatina, dabigatrán etexilato, productos con etinilestradiol e inductores potentes de la gp-P y el CYP3A (p. ej., rifampicina, carbamazepina, hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*], fenobarbital, fenitoína y primidona) (ver la sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reactivación del virus de la hepatitis B

Se han notificado casos de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), algunos de ellos mortales, durante o después del tratamiento con antivirales de acción directa. Se debe hacer un análisis de detección del VHB a todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento. Los pacientes co-infectados por VHB/VHC tienen riesgo de sufrir una reactivación y, por lo tanto, se les debe vigilar y tratar de acuerdo a las guías clínicas actuales.

Insuficiencia hepática

Maviret no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) y está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) (ver las secciones 4.2, 4.3 y 5.2).

Pacientes con fracaso terapéutico previo con un inhibidor de NS5A y/o un inhibidor de proteasa NS3/4A

En los estudios MAGELLAN-1 y B16-439 (sección 5.1) se evaluó a pacientes con infección por el genotipo 1 (y a un número muy reducido de pacientes con infección por el genotipo 4) con un fracaso terapéutico previo que puede conferir resistencia a glecaprevir/pibrentasvir. El mayor riesgo de fracaso, tal y como se esperaba, se observó en los pacientes expuestos a ambas clases. No se ha establecido un algoritmo de resistencias para predecir el riesgo de fracaso terapéutico en función de las resistencias basales. La acumulación de resistencias a las dos clases de inhibidores fue un resultado general en pacientes que fallaron con el retratamiento con glecaprevir/pibrentasvir en el estudio MAGELLAN-1. No se dispone de datos relativos al retratamiento en pacientes con infección con los genotipos 2, 3, 5 o 6. Maviret no está recomendado para el retratamiento de pacientes expuestos previamente a inhibidores de la proteasa NS3/4A y/o inhibidores de NS5A.

Interacciones farmacológicas

No se recomienda la administración concomitante con varios medicamentos que se detallan en la sección 4.5.

Uso en pacientes diabéticos

Tras iniciar el tratamiento con antivirales de acción directa contra el VHC los pacientes diabéticos pueden mejorar el control de la glucosa, lo que es posible que dé lugar a una hipoglucemia sintomática. Las concentraciones de glucosa de los pacientes diabéticos que inicien el tratamiento con antivirales de acción directa se deben controlar de manera rigurosa, en especial durante los 3 primeros meses, y cuando sea necesario se modificarán sus medicamentos para la diabetes. Se debe informar al médico responsable del tratamiento antidiabético del paciente cuando se inicie el tratamiento con antivirales de acción directa.

Lactosa

Maviret gránulos contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Propilenglicol

Este medicamento contiene 4 mg de propilenglicol en cada sobre.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por sobre; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Posibilidad de que Maviret afecte a otros medicamentos

Glecaprevir y pibrentasvir son inhibidores de la glucoproteína-P (gp-P), de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP) y del polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1/3. La administración conjunta con Maviret puede incrementar las concentraciones plasmáticas de los medicamentos que son sustratos de la gp-P (p. ej., dabigatrán etexilato, digoxina), la BCRP (p. ej., rosuvastatina) o el OATP1B1/3 (p. ej., atorvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina). Ver la Tabla 4 para recomendaciones específicas sobre las interacciones con sustratos sensibles de la gp-P, la BCRP y el OATP1B1/3. Es posible que sea necesario ajustar la dosis con otros sustratos de la gp-P, la BCRP o el OATP1B1/3.

Glecaprevir y pibrentasvir son inhibidores débiles del citocromo P450 (CYP) 3A y la uridina glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1 *in vivo*. No se han observado incrementos clínicamente relevantes

de la exposición con sustratos sensibles del CYP3A (midazolam, felodipino) o de la UGT1A1 (raltegravir) cuando se administran junto con Maviret.

Tanto glecaprevir como pibrentasvir inhiben *in vitro* la bomba exportadora de sales biliares (BSEP).

No se espera una inhibición significativa de CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A6, UGT1A9, UGT1A4, UGT2B7, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 o MATE2K.

Pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K

Puesto que el funcionamiento hepático puede variar durante el tratamiento con Maviret, se recomienda una supervisión estrecha de los valores del índice internacional normalizado (INR).

Posibilidad de que otros medicamentos afecten a Maviret

Uso con inductores potentes de gp-P/CYP3A

Los inductores potentes de la gp-P y el CYP3A (p. ej., rifampicina, carbamazepina, hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*], fenobarbital, fenitoína y primidona) podrían disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de glecaprevir o pibrentasvir y reducir el efecto terapéutico de Maviret o provocar una pérdida de la respuesta virológica. La administración concomitante de dichos medicamentos con Maviret está contraindicada (ver sección 4.3).

La administración concomitante de Maviret con medicamentos que son inductores moderados de gp-P/CYP3A (p. ej., oxcarbazepina, eslicarbazepina, lumacaftor, crizotinib) puede disminuir las concentraciones plasmáticas de glecaprevir y pibrentasvir. No se recomienda la administración concomitante con inductores moderados (ver sección 4.4).

Glecaprevir y pibrentasvir son sustratos de los transportadores de salida gp-P y BCRP. Asimismo, glecaprevir es un sustrato de los transportadores hepáticos de captación OATP1B1/3. La administración conjunta de Maviret con medicamentos que inhiben la gp-P y la BCRP (p. ej., ciclosporina, cobicistat, dronedarona, itraconazol, ketoconazol, ritonavir) puede ralentizar la eliminación de glecaprevir y pibrentasvir y de esta forma incrementar la exposición plasmática a los antivirales. Los medicamentos inhibidores de OATP1B1/3 (p. ej., elvitegravir, ciclosporina, darunavir, lopinavir) aumentan las concentraciones sistémicas de glecaprevir.

Interacciones farmacológicas establecidas y otras posibles

En la Tabla 4 se presenta el cociente de las medias por mínimos cuadrados (intervalo de confianza del 90 %) del efecto sobre la concentración de Maviret y algunos medicamentos concomitantes frecuentes. La dirección de la flecha indica el sentido de la variación de la exposición (C_{\max} AUC y C_{\min}) a glecaprevir, a pibrentasvir y al medicamento concomitante: (\uparrow = incremento (superior al 25 %), \downarrow = disminución (superior al 20 %), \leftrightarrow = variación nula (disminución inferior o igual al 20 % o incremento inferior o igual al 25 %)). No se trata de una lista exclusiva. Todos los estudios de interacciones se realizaron en adultos.

Tabla 4: Interacciones entre Maviret y otros medicamentos

Medicamento por áreas terapéuticas/posible mecanismo de interacción	Efecto sobre la concentración del medicamento	C _{máx}	AUC	C _{min}	Comentarios clínicos
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ANGIOTENSINA-II					
Losartán 50 mg dosis única	↑ losartán	2,51 (2,00; 3,15)	1,56 (1,28; 1,89)	--	No es necesario ajustar la dosis.
	↑ ácido carboxílico de losartán	2,18 (1,88; 2,53)	↔	--	
Valsartán 80 mg dosis única (Inhibición de OATP1B1/3)	↑ valsartán	1,36 (1,17; 1,58)	1,31 (1,16; 1,49)	--	No es necesario ajustar la dosis.
ANTIARRÍTMICOS					
Digoxina 0,5 mg dosis única (Inhibición de gp-P)	↑ digoxina	1,72 (1,45; 2,04)	1,48 (1,40; 1,57)	--	Se recomienda proceder con precaución y vigilar la concentración terapéutica de digoxina.
ANTICOAGULANTES					
Dabigatrán etexilato 150 mg dosis única (Inhibición de gp-P)	↑ dabigatrán	2,05 (1,72; 2,44)	2,38 (2,11; 2,70)	--	La administración concomitante está contraindicada (ver sección 4.3).
ANTICONVULSIVOS					
Carbamazepina 200 mg dos veces al día (Inducción de gp-P/CYP3A)	↓ glecaprevir	0,33 (0,27; 0,41)	0,34 (0,28; 0,40)	--	La administración concomitante puede reducir el efecto terapéutico de Maviret y está contraindicada (ver sección 4.3).
	↓ pibrentasvir	0,50 (0,42; 0,59)	0,49 (0,43; 0,55)	--	
Fenitoína, fenobarbital, primidona	No estudiado. Esperado: ↓ glecaprevir y ↓ pibrentasvir				
ANTIMICOBACTERIANOS					
Rifampicina 600 mg dosis única (Inhibición de OATP1B1/3)	↑ glecaprevir	6,52 (5,06; 8,41)	8,55 (7,01; 10,4)	--	La administración concomitante está contraindicada (ver sección 4.3).
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Rifampicina 600 mg una vez al día ^a (Inducción de gp-P/BCRP/CYP3A)	↓ glecaprevir	0,14 (0,11; 0,19)	0,12 (0,09; 0,15)	--	
	↓ pibrentasvir	0,17 (0,14; 0,20)	0,13 (0,11; 0,15)	--	
MEDICAMENTOS CON ETINILESTRADIOL					

Etinilestradiol (EE)/norgestimato 35 µg/250 µg una vez al día	↑ EE	1,31 (1,24; 1,38)	1,28 (1,23; 1,32)	1,38 (1,25; 1,52)	La administración concomitante de Maviret con productos que contienen etinilestradiol está contraindicada debido al riesgo de elevaciones de la ALT (ver sección 4.3). No es necesario ajustar la dosis cuando se utilizan levonorgestrel, noretisterona o norgestimato como anticonceptivos gestagénicos.
	↑ norelgestromina	↔	1,44 (1,34; 1,54)	1,45 (1,33; 1,58)	
	↑ norgestrel	1,54 (1,34; 1,76)	1,63 (1,50; 1,76)	1,75 (1,62; 1,89)	
EE/levonorgestrel 20 µg/100 µg una vez al día	↑ EE	1,30 (1,18; 1,44)	1,40 (1,33; 1,48)	1,56 (1,41; 1,72)	
	↑ norgestrel	1,37 (1,23; 1,52)	1,68 (1,57; 1,80)	1,77 (1,58; 1,98)	
MEDICAMENTOS A BASE DE PLANTAS					
Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>) (Inducción de gp-P/CYP3A)	No estudiado. Esperado: ↓ glecaprevir y ↓ pibrentasvir				La administración concomitante puede reducir el efecto terapéutico de Maviret y está contraindicada (ver sección 4.3).
FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH					
Atazanavir + ritonavir 300/100 mg una vez al día ^b	↑ glecaprevir	≥ 4,06 (3,15; 5,23)	≥ 6,53 (5,24; 8,14)	≥ 14,3 (9,85; 20,7)	La administración concomitante con atazanavir está contraindicada debido al riesgo de elevaciones de la ALT (ver sección 4.3).
	↑ pibrentasvir	≥ 1,29 (1,15; 1,45)	≥ 1,64 (1,48; 1,82)	≥ 2,29 (1,95; 2,68)	
Darunavir + ritonavir 800/100 mg una vez al día	↑ glecaprevir	3,09 (2,26; 4,20)	4,97 (3,62; 6,84)	8,24 (4,40; 15,4)	No se recomienda la administración concomitante con darunavir.
	↔ pibrentasvir	↔	↔	1,66 (1,25; 2,21)	
Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato 600/200/300 mg una vez al día	↑ tenofovir	↔	1,29 (1,23; 1,35)	1,38 (1,31; 1,46)	La administración concomitante con efavirenz puede reducir el efecto terapéutico de Maviret y no está
	El efecto de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato sobre glecaprevir y pibrentasvir no se cuantificó directamente en este estudio, pero la exposición a glecaprevir y pibrentasvir fue significativamente menor que en los controles históricos.				

					recomendada. No se esperan interacciones de importancia clínica con tenofovir disoproxil fumarato.
Elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida (Inhibición de gp-P, BCRP y OATP por cobicistat, inhibición de OATP por elvitegravir)	↔ tenofovir	↔	↔	↔	No es necesario ajustar la dosis.
	↑ glecaprevir	2,50 (2,08; 3,00)	3,05 (2,55; 3,64)	4,58 (3,15; 6,65)	
	↑ pibrentasvir	↔	1,57 (1,39; 1,76)	1,89 (1,63; 2,19)	
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día	↑ glecaprevir	2,55 (1,84; 3,52)	4,38 (3,02; 6,36)	18,6 (10,4; 33,5)	No se recomienda la administración concomitante.
	↑ pibrentasvir	1,40 (1,17; 1,67)	2,46 (2,07; 2,92)	5,24 (4,18; 6,58)	
Raltegravir 400 mg dos veces al día (Inhibición de UGT1A1)	↑ raltegravir	1,34 (0,89; 1,98)	1,47 (1,15; 1,87)	2,64 (1,42; 4,91)	No es necesario ajustar la dosis.
FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VHC					
Sofosbuvir 400 mg dosis única (Inhibición de gp-P/BCRP)	↑ sofosbuvir	1,66 (1,23; 2,22)	2,25 (1,86; 2,72)	--	No es necesario ajustar la dosis.
	↑ GS-331007	↔	↔	1,85 (1,67; 2,04)	
	↔ glecaprevir	↔	↔	↔	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	↔	
INHIBIDORES DE LA HMG-COA REDUCTASA					
Atorvastatina 10 mg una vez al día (Inhibición de OATP1B1/3, gp-P, BCRP, CYP3A)	↑ atorvastatina	22,0 (16,4; 29,5)	8,28 (6,06; 11,3)	--	La administración conjunta con atorvastatina y simvastatina está contraindicada (ver sección 4.3).
	↑ simvastatina	1,99 (1,60; 2,48)	2,32 (1,93; 2,79)	--	
Simvastatina 5 mg una vez al día (Inhibición de OATP1B1/3, gp-P, BCRP)	↑ ácido de simvastatina	10,7 (7,88; 14,6)	4,48 (3,11; 6,46)	--	
	↑ lovastatina	↔	1,70 (1,40; 2,06)	--	
Lovastatina 10 mg una vez al día (Inhibición de OATP1B1/3, gp-P, BCRP)	↑ ácido de lovastatina	5,73 (4,65; 7,07)	4,10 (3,45; 4,87)	--	No se recomienda la administración concomitante. Si se utiliza, la dosis de lovastatina no debe sobrepasar los 20 mg/día y

					se debe controlar a los pacientes.
Pravastatina 10 mg una vez al día (Inhibición de OATP1B1/3)	↑ pravastatina	2,23 (1,87; 2,65)	2,30 (1,91; 2,76)	--	Se recomienda precaución. La dosis de pravastatina no debe exceder los 20 mg/día y la de rosuvastatina, los 5 mg/día.
Rosuvastatina 5 mg una vez al día (Inhibición de OATP1B1/3, BCRP)	↑ rosuvastatina	5,62 (4,80; 6,59)	2,15 (1,88; 2,46)	--	
Fluvastatina, pitavastatina	No estudiado. Esperado: ↑ fluvastatina y ↑ pitavastatina				Las interacciones con fluvastatina y pitavastatina son probables y se recomienda precaución durante la combinación. Se recomienda administrar una dosis baja de la estatina al inicio del tratamiento con AAD.
INMUNOSUPRESORES					
Ciclosporina 100 mg dosis única	↑ glecaprevir ^c	1,30 (0,95; 1,78)	1,37 (1,13; 1,66)	1,34 (1,12; 1,60)	No se recomienda el uso de Maviret en pacientes que necesitan dosis estables de ciclosporina > 100 mg/día. Si la combinación es inevitable, se puede considerar el uso si los beneficios son mayores que los riesgos y siempre bajo una estrecha supervisión clínica.
	↑ pibrentasvir	↔	↔	1,26 (1,15; 1,37)	
Ciclosporina 400 mg dosis única	↑ glecaprevir	4,51 (3,63; 6,05)	5,08 (4,11; 6,29)	--	
	↑ pibrentasvir	↔	1,93 (1,78; 2,09)	--	

Tacrolimus 1 mg dosis única (Inhibición de CYP3A4 y gp-P)	↑ tacrolimus	1,50 (1,24; 1,82)	1,45 (1,24; 1,70)	--	La combinación de Maviret con tacrolimus se debe emplear con precaución. Se espera un incremento de la exposición a tacrolimus. Por tanto, se recomienda monitorización clínica de tacrolimus y su ajuste de dosis.
	↔ glecaprevir	↔	↔	↔	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	↔	
INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES					
Omeprazol 20 mg una vez al día (Incremento del pH gástrico)	↓ glecaprevir	0,78 (0,60; 1,00)	0,71 (0,58; 0,86)	--	No es necesario ajustar la dosis.
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Omeprazol 40 mg una vez al día (1 hora antes del desayuno)	↓ glecaprevir	0,36 (0,21; 0,59)	0,49 (0,35; 0,68)	--	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Omeprazol 40 mg una vez al día (por la noche sin alimentos)	↓ glecaprevir	0,54 (0,44; 0,65)	0,51 (0,45; 0,59)	--	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K					
Antagonistas de la vitamina K	No estudiado.				Se recomienda una monitorización estrecha del INR con todos los antagonistas de la vitamina K, debido a que el funcionamiento hepático cambia durante el tratamiento con Maviret.

AAD = antivirales de acción directa

- Efecto de rifampicina sobre glecaprevir y pibrentasvir 24 horas después de la última dosis de rifampicina.
- Se presenta el efecto de atazanavir y ritonavir sobre la primera dosis de glecaprevir y pibrentasvir.
- Los receptores de un trasplante con infección por el VHC a los que se administraba una dosis media de 100 mg/día de ciclosporina, aumentaron la exposición a glecaprevir en 2,4 veces más que aquellos que no recibieron ciclosporina.

Se efectuaron estudios adicionales de interacciones farmacológicas con los siguientes medicamentos sin que se detectaran interacciones de importancia clínica con Maviret: abacavir, amlodipino, buprenorfina, cafeína, dextrometorfano, dolutegravir, emtricitabina, felodipino, lamivudina, lamotrigina, metadona, midazolam, naloxona, noretisterona u otros anticonceptivos gestagénicos, rilpivirina, tenofovir alafenamida y tolbutamida.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de glecaprevir o pibrentasvir en mujeres embarazadas.

Los estudios en ratas/ratones con glecaprevir o pibrentasvir no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción. En conejos a los que se administró glecaprevir se observó toxicidad materna asociada a muerte embriofetal, lo cual impidió la evaluación de glecaprevir a los niveles de exposición clínica en esta especie (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Maviret durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si glecaprevir o pibrentasvir se excretan en la leche materna. Los datos farmacocinéticos disponibles en animales muestran que glecaprevir y pibrentasvir se excretan en la leche (para mayor información ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo en lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Maviret tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la mujer.

Fertilidad

No se dispone de datos acerca del efecto de glecaprevir y/o pibrentasvir sobre la fertilidad en seres humanos. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales de glecaprevir ni pibrentasvir sobre la fertilidad a niveles de exposición superiores a los alcanzados en seres humanos a la dosis recomendada (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Maviret sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En estudios de Fase 2 y 3 agrupados de sujetos adultos que recibieron Maviret con infección por el VHC con genotipos 1, 2, 3, 4, 5 o 6, las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (incidencia $\geq 10\%$) fueron cefalea y fatiga. Menos del 0,1 % de los pacientes tratados con Maviret presentaron reacciones adversas graves (accidente isquémico transitorio). La proporción de pacientes tratados con Maviret que interrumpieron de forma permanente el tratamiento debido a reacciones adversas fue del 0,1 %.

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se identificaron en estudios de registro Fase 2 y 3 en adultos con infección por VHC con o sin cirrosis tratados con Maviret durante 8, 12 o 16 semanas, o durante la experiencia poscomercialización. A continuación se enumeran las reacciones adversas según la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia. Las frecuencias se definen del siguiente modo: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 5: Reacciones adversas identificadas con Maviret

Frecuencia	Reacciones adversas
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>	

Poco frecuentes	angioedema
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Muy frecuentes	cefalea
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Frecuentes	diarrea, náuseas
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	
No conocida	prurito
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Muy frecuentes	fatiga
Frecuentes	astenia
<i>Exploraciones complementarias</i>	
Frecuentes	aumento de la bilirrubina total

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Reacciones adversas en pacientes con insuficiencia renal grave, incluidos pacientes en diálisis

La seguridad de Maviret en pacientes con enfermedad renal crónica (incluidos pacientes en diálisis) e infección crónica por el VHC con genotipo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 y enfermedad hepática compensada (con o sin cirrosis) se evaluó en adultos en EXPEDITION-4 (n = 104) y en EXPEDITION-5 (n = 101). Las reacciones adversas más frecuentes en los pacientes con insuficiencia renal grave fueron prurito (17 %) y fatiga (12 %) en EXPEDITION-4 y prurito (14,9 %) en EXPEDITION-5.

Reacciones adversas en pacientes receptores de trasplante hepático o renal

La seguridad de Maviret se evaluó tras el trasplante en 100 adultos receptores de trasplante hepático o renal con infección crónica por VHC con genotipos 1, 2, 3, 4 o 6 sin cirrosis (MAGELLAN-2). El perfil de seguridad global de los receptores de trasplante fue comparable al observado en los pacientes de los estudios en la Fase 2 y 3. Las reacciones adversas que se observaron en un porcentaje mayor o igual al 5 % de los pacientes que recibieron Maviret durante 12 semanas fueron cefalea (17 %), fatiga (16 %), náuseas (8 %) y prurito (7 %).

Seguridad en pacientes co-infectados por VHC/VIH-1

El perfil de seguridad global en pacientes adultos co-infectados por VHC/VIH-1 (ENDURANCE-1 y EXPEDITION-2) fue comparable al observado en pacientes adultos infectados solo con VHC.

Población pediátrica

La seguridad de Maviret en adolescentes infectados con VHC GT-1-6 se basa en los datos del estudio abierto de Fase 2/3 en el que participaron 47 pacientes de 12 a < 18 años de edad tratados con Maviret comprimidos durante 8 a 16 semanas (DORA-Parte 1). Las reacciones adversas observadas fueron comparables con las observadas en los estudios clínicos de Maviret en adultos.

La seguridad de Maviret en niños de 3 a menos de 12 años de edad infectados por VHC GT-1-6 se basa en los datos del estudio abierto de Fase 2/3 en el que participaron 80 pacientes de 3 a < 12 años de edad tratados con Maviret gránulos recubiertos en función de su peso durante 8, 12 o 16 semanas (DORA-Parte 2). El patrón de reacciones adversas observadas fue comparable con el observado en los estudios clínicos de Maviret comprimidos recubiertos con película en adolescentes y adultos. Se produjeron diarreas, náuseas y vómitos con una frecuencia ligeramente mayor en los pacientes pediátricos en comparación con los adolescentes (3,8 % frente a 0 %, 3,8 % frente a 0 %, y 7,5 % frente a 2,1 % respectivamente).

Aumentos de la bilirrubina sérica

En el 1,3 % de los pacientes, se observaron aumentos de la bilirrubina total de un mínimo de 2 veces el límite superior de la normalidad (LSN) relacionados con la inhibición mediada por glecaprevir de los transportadores y el metabolismo de la bilirrubina. Estos aumentos de la bilirrubina fueron asintomáticos y transitorios y ocurrieron típicamente al inicio del tratamiento. Estos incrementos en la

bilirrubina fueron predominantemente indirectos y no estuvieron asociados a elevaciones de la ALT. Se notificaron casos de hiperbilirrubinemia directa en el 0,3 % de los pacientes.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Las dosis máximas documentadas que se han administrado a voluntarios sanos son 1.200 mg de glecaprevir una vez al día durante 7 días y 600 mg de pibrentasvir una vez al día durante 10 días. Se observaron aumentos asintomáticos de la ALT sérica ($> 5 \times \text{LSN}$) en 1 de los 70 voluntarios sanos tras la administración de múltiples dosis de glecaprevir (700 mg u 800 mg) una vez al día durante un período ≥ 7 días. En caso de sobredosis, se debe supervisar al paciente para detectar signos y síntomas de toxicidad (ver sección 4.8). Se debe iniciar inmediatamente el tratamiento sintomático pertinente. La eliminación de glecaprevir y pibrentasvir por hemodiálisis no es significativa.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales para uso sistémico; antivirales de acción directa; código ATC: J05AP57

Mecanismo de acción

Maviret es una combinación a dosis fijas de dos antivirales pangenotípicos de acción directa, glecaprevir (inhibidor de la proteasa NS3/4A) y pibrentasvir (inhibidor de NS5A), teniendo como diana múltiples etapas del ciclo de vida viral del VHC.

Glecaprevir

Glecaprevir es un inhibidor pangenotípico de la proteasa NS3/4A del VHC, la cual es necesaria para la escisión proteolítica de la poliproteína codificada por el VHC (para dar lugar a las formas maduras de las proteínas NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B) y esencial para la replicación viral.

Pibrentasvir

Pibrentasvir es un inhibidor pangenotípico de la proteína NS5A del VHC, la cual es esencial para la replicación del ARN viral y el ensamblaje de los viriones. El mecanismo de acción de pibrentasvir se ha caracterizado mediante estudios de actividad antiviral en cultivo celular y estudios de mapeo de resistencia farmacológica.

Actividad antiviral

Los valores de la CE_{50} de glecaprevir y pibrentasvir frente a replicones quiméricos o de longitud completa que codifican las proteínas NS3 o NS5A de cepas de laboratorio se presentan en la Tabla 6.

Tabla 6. Actividad de glecaprevir y pibrentasvir frente a líneas celulares con replicones del VHC

de los genotipos 1-6

Subtipo del VHC	CE ₅₀ de glecaprevir, nM	CE ₅₀ de pibrentasvir, nM
1a	0,85	0,0018
1b	0,94	0,0043
2a	2,2	0,0023
2b	4,6	0,0019
3a	1,9	0,0021
4a	2,8	0,0019
5a	ND	0,0014
6a	0,86	0,0028

ND = no disponible

La actividad *in vitro* de glecaprevir también se estudió en un análisis bioquímico, en el que se obtuvieron valores bajos similares de la CE₅₀ frente a todos los genotipos.

Los valores de la CE₅₀ de glecaprevir y pibrentasvir frente a replicones quiméricos que codifican las proteínas NS3 o NS5A de cepas clínicas se presentan en la Tabla 7.

Tabla 7. Actividad de glecaprevir y pibrentasvir frente a replicones transitorios que contienen las proteínas NS3 o NS5A de cepas clínicas del VHC de los genotipos 1-6

Subtipo del VHC	Glecaprevir		Pibrentasvir	
	Número de cepas clínicas	Mediana de la CE ₅₀ , nM (intervalo)	Número de cepas clínicas	Mediana de la CE ₅₀ , nM (intervalo)
1a	11	0,08 (0,05-0,12)	11	0,0009 (0,0006-0,0017)
1b	9	0,29 (0,20-0,68)	8	0,0027 (0,0014-0,0035)
2a	4	1,6 (0,66-1,9)	6	0,0009 (0,0005-0,0019)
2b	4	2,2 (1,4-3,2)	11	0,0013 (0,0011-0,0019)
3a	2	2,3 (0,71-3,8)	14	0,0007 (0,0005-0,0017)
4a	6	0,41 (0,31-0,55)	8	0,0005 (0,0003-0,0013)
4b	ND	ND	3	0,0012 (0,0005-0,0018)
4d	3	0,17 (0,13-0,25)	7	0,0014 (0,0010-0,0018)
5a	1	0,12	1	0,0011
6a	ND	ND	3	0,0007 (0,0006-0,0010)
6e	ND	ND	1	0,0008
6p	ND	ND	1	0,0005

ND = no disponible

Resistencia

En cultivo celular

Se efectuó una caracterización fenotípica en replicones de las sustituciones de aminoácidos en NS3 o NS5A seleccionadas en cultivo celular, o importantes para cada clase de inhibidor.

Las sustituciones importantes para la clase de los inhibidores de la proteasa del VHC en las posiciones 36, 43, 54, 55, 56, 155, 166 o 170 de NS3 no tuvieron ningún impacto sobre la actividad de glecaprevir. Las sustituciones en la posición del aminoácido 168 de NS3 no tuvo ningún impacto en el genotipo 2, mientras que algunas sustituciones en la posición 168 redujeron la sensibilidad a glecaprevir hasta en 55 veces (genotipos 1, 3, 4) o en más de 100 veces (genotipo 6). Algunas sustituciones en la posición 156 redujeron la sensibilidad a glecaprevir (genotipos del 1 al 4) en más de 100 veces. Las sustituciones en la posición del aminoácido 80 no redujeron la sensibilidad a glecaprevir, excepto Q80R en el genotipo 3a, que la redujo en 21 veces.

Las sustituciones de un solo aminoácido importantes para la clase de inhibidores de NS5A en las posiciones 24, 28, 30, 31, 58, 92 o 93 de NS5A en los genotipos 1 a 6 no tuvieron ningún impacto sobre la actividad de pibrentasvir. En concreto, en el genotipo 3a, ni A30K ni Y93H tuvieron impacto alguno sobre la actividad de pibrentasvir. Algunas combinaciones de sustituciones en los genotipos 1a y 3a (como A30K + Y93H en el genotipo 3a) provocaron reducciones de la sensibilidad a pibrentasvir. En el replicón del genotipo 3b, la presencia de polimorfismos naturales K30 y M31 en NS5A redujo la sensibilidad a pibrentasvir en 24 veces en relación con la actividad de pibrentasvir en el replicón del genotipo 3a.

En estudios clínicos

Estudios en pacientes adultos sin tratamiento previo (naïve) y pacientes adultos tratados previamente con peginterferón (pegINF), ribavirina (RBV) y/o sofosbuvir, con o sin cirrosis

De los aproximadamente 2.300 pacientes adultos tratados con Maviret durante 8, 12 o 16 semanas en estudios clínicos de Fase 2 y 3 de registro, 22 experimentaron fallo virológico (2 con infección por el genotipo 1, 2 por el genotipo 2 y 18 por el genotipo 3).

De los 2 pacientes con infección por el genotipo 1 y fallo virológico, uno presentó las sustituciones, A156V en NS3 y Q30R/L31M/H58D en NS5A, surgidas durante el tratamiento y el otro paciente presentó las sustituciones Q30R/H58D (mientras que la Y93N se detectó en el momento basal y en el postratamiento) en NS5A.

De los 2 pacientes con infección por el genotipo 2, no se observaron sustituciones surgidas durante el tratamiento en NS3 ni en NS5A (el polimorfismo M31 en NS5A se detectó en el momento basal y en el postratamiento en ambos pacientes).

De los 18 pacientes con infección por el genotipo 3 tratados con Maviret durante 8, 12 o 16 semanas y con fallo virológico, se observaron las sustituciones surgidas durante el tratamiento en NS3 Y56H/N, Q80K/R, A156G o Q168L/R en 11 de ellos. A166S o Q168R se detectaron en la visita basal y postratamiento en 5 pacientes. Las sustituciones surgidas durante el tratamiento en NS5A M28G, A30G/K, L31F, P58T o Y93H se observaron en 16 pacientes, y 13 sujetos presentaron las sustituciones A30K (n = 9) o Y93H (n = 5) al inicio y en el postratamiento.

Estudios en pacientes adultos con o sin cirrosis compensada con experiencia previa con inhibidores de la proteasa NS3/4A y/o inhibidores de NS5A

De los 113 pacientes tratados con Maviret en el estudio MAGELLAN-1 durante 12 o 16 semanas, 10 experimentaron fallo virológico. De los 10 pacientes con infección por el genotipo 1 con fallo virológico, las sustituciones surgidas durante el tratamiento V36A/M, R155K/T, A156G/T/V o D168A/T en NS3 se observaron en 7 de ellos. De los 10 pacientes, 5 presentaban combinaciones de V36M, Y56H, R155K/T o D168A/E en NS3 al inicio y en el postratamiento. Todos los pacientes con infección por el genotipo 1 y fallo virológico tenían una o más de las sustituciones L/M28M/T/V, Q30E/G/H/K/L/R, L31M, delección de P32, H58C/D o Y93H en NS5A en el momento basal; junto con sustituciones adicionales surgidas durante el tratamiento M28A/G, P29Q/R, Q30K, H58D o Y93H en NS5A que se observaron en 7 de los pacientes en el momento del fallo virológico.

Trece de los 177 pacientes con infección crónica por el VHC por el GT1 (todos los fallos virológicos tenían infección por GT1a) que habían recibido tratamiento previo con un inhibidor de NS5A + SOF tratados con Maviret en el estudio B16-439 durante 12 semanas (9 de 13) o 16 semanas (4 de 13)

experimentaron fallo virológico. Entre los 13 fallos virológicos, se observaron sustituciones surgidas durante el tratamiento en NS3 en 4 pacientes en el momento del fallo: A156V (n = 2) o R155W + A156G (n = 2); 3 de estos 4 pacientes también presentaban Q80K basal y en el momento del fallo. Doce de los 13 fallos virológicos presentaron uno o más polimorfismos en NS5A en posiciones aminoacídicas distintivas (M28V/T, Q30E/H/N/R, L31M/V, H58D, E62D/Q o Y93H/N) en el momento basal, y 10 de 13 desarrollaron sustituciones en NS5A adicionales (M28A/S/T (n = 3), Q30N (n = 1), L31M/V (n = 2), P32del (n = 1), H58D (n = 4), E62D (n = 1)) en el momento del fallo durante el tratamiento.

Efecto de los polimorfismos basales de aminoácidos del VHC en la respuesta al tratamiento

Se realizó un análisis agrupado de los pacientes adultos no tratados previamente (naïve) y tratados previamente con interferón pegilado, ribavirina y/o sofosbuvir que recibieron Maviret en los estudios clínicos de Fase 2 y 3, para explorar la relación entre los polimorfismos basales y la respuesta al tratamiento y describir las sustituciones observadas en el momento del fallo virológico. Se evaluaron los polimorfismos basales relativos a una secuencia de referencia específica de subtipo en las posiciones de los aminoácidos 155, 156 y 168 en NS3, y 24, 28, 30, 31, 58, 92 y 93 en NS5A para un umbral de detección del 15 % mediante secuenciación de última generación. Se detectaron polimorfismos basales en NS3 en el 1,1 % (9/845), el 0,8 % (3/398), el 1,6 % (10/613), el 1,2 % (2/164), el 41,9 % (13/31) y el 2,9 % (1/34) de los pacientes con infección por el VHC con genotipo 1, 2, 3, 4, 5 y 6, respectivamente. Se detectaron polimorfismos basales en NS5A en el 26,8 % (225/841), el 79,8 % (331/415), el 22,1 % (136/615), el 49,7 % (80/161), el 12,9 % (4/31) y el 54,1 % (20/37) de los pacientes con infección por el VHC con genotipo 1, 2, 3, 4, 5 y 6, respectivamente.

Genotipos 1, 2, 4, 5 y 6: los polimorfismos basales en los virus del genotipo 1, 2, 4, 5 y 6 no tuvieron ningún efecto sobre la respuesta al tratamiento.

Genotipo 3: En los pacientes que recibieron la pauta recomendada (n = 313), los polimorfismos basales en NS5A (Y93H incluido) o NS3 no tuvieron un impacto relevante sobre la respuesta al tratamiento. Todos los pacientes (15/15) con Y93H y el 77 % de los pacientes (17/22) con A30K en NS5A al inicio alcanzaron la RVS12. La prevalencia general de A30K e Y93H al inicio fue del 7,0 % y del 4,8 %, respectivamente. La capacidad para evaluar el impacto de los polimorfismos basales en NS5A fue limitada en pacientes no tratados previamente (naïve) con cirrosis y en los pacientes tratados previamente, debido a la baja prevalencia de A30K (3,0 %, 4/132) o Y93H (3,8 %, 5/132).

Resistencia cruzada

Los datos *in vitro* indican que la mayoría de las sustituciones asociadas a resistencia en NS5A en las posiciones aminoacídicas 24, 28, 30, 31, 58, 92 o 93 y que confieren resistencia a ombitasvir, daclatasvir, ledipasvir, elbasvir, o velpatasvir, mantuvieron la sensibilidad a pibrentasvir. Algunas combinaciones de sustituciones en NS5A en dichas posiciones mostraron una disminución en la sensibilidad a pibrentasvir. Glecaprevir fue totalmente activo frente a las sustituciones asociadas a resistencia en NS5A, mientras que pibrentasvir fue totalmente activo frente a las sustituciones asociadas a resistencia en NS3. Tanto glecaprevir como pibrentasvir fueron totalmente activos frente a las sustituciones asociadas a la resistencia a inhibidores nucleotídicos y no nucleotídicos de NS5B.

Eficacia clínica y seguridad

En la Tabla 8 se resumen los estudios clínicos realizados con Maviret en pacientes con infección por el VHC con genotipo 1, 2, 3, 4, 5 o 6.

Tabla 8: Estudios clínicos de Maviret en pacientes con infección por el VHC con genotipo 1, 2, 3, 4, 5 o 6

Genotipo (GT)	Estudio clínico	Resumen del diseño del estudio
Pacientes TN y TE con PRS sin cirrosis		

GT1	ENDURANCE-1 ^a	Maviret durante 8 semanas (n = 351) o 12 semanas (n = 352)
	SURVEYOR-1	Maviret durante 8 semanas (n = 34)
GT2	ENDURANCE-2	Maviret (n = 202) o Placebo (n = 100) durante 12 semanas
	SURVEYOR-2 ^b	Maviret durante 8 semanas (n = 199) o 12 semanas (n = 25)
GT3	ENDURANCE-3	Maviret durante 8 semanas (n = 157) o 12 semanas (n = 233) Sofosbuvir + daclatasvir durante 12 semanas (n = 115)
	SURVEYOR-2	Maviret durante 8 semanas (solo TN, n = 29), 12 semanas (n = 76) o 16 semanas (TE solo, n = 22)
GT4, 5, 6	ENDURANCE-4	Maviret durante 12 semanas (n = 121)
	ENDURANCE-5,6	Maviret durante 8 semanas (n = 75)
	SURVEYOR-1	Maviret durante 12 semanas (n = 32)
	SURVEYOR-2 ^c	Maviret durante 8 semanas (n = 58)
GT1-6	VOYAGE-1 ^f	Maviret durante 8 semanas (GT 1,2,4,5 y 6 y GT3 TN) (n = 356) o 16 semanas (GT3 solo TE) (n = 6)
Pacientes TN y TE con PRS con cirrosis		
GT1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION-1	Maviret durante 12 semanas (n = 146)
GT3	SURVEYOR-2 ^d	Maviret durante 12 semanas (solo TN, n = 64) o 16 semanas (solo TE, n = 51)
GT5, 6	ENDURANCE-5,6	Maviret durante 12 semanas (n = 9)
GT1-6	VOYAGE-2 ^f	Maviret durante 12 semanas (GT1, 2, 4, 5 y 6 y GT3 TN) (n = 157) o 16 semanas (GT3 solo TE) (n = 3)
GT1-6	EXPEDITION-8	Maviret durante 8 semanas (n = 343) (solo TN)
Pacientes con ERC en estadios 3b, 4 y 5 con o sin cirrosis		
GT1-6	EXPEDITION-4	Maviret durante 12 semanas (n = 104)
GT1-6	EXPEDITION-5	Maviret durante 8 semanas (n = 84), 12 semanas (n = 13) o 16 semanas (n = 4)
Pacientes tratados previamente con inhibidores de NS5A y/o IP con o sin cirrosis		
GT1, 4	MAGELLAN-1 ^e	Maviret durante 12 semanas (n = 66) o 16 semanas (n = 47)
GT1	B16-439	Maviret durante 12 semanas (n = 78) o 16 semanas (n = 78) o Maviret + ribavirina durante 12 semanas (n = 21) ^g
Pacientes co-infectados por VHC/VIH-1 con o sin cirrosis		
GT1-6	EXPEDITION-2	Maviret durante 8 semanas (n = 137) o 12 semanas (n = 16)
Receptores de trasplante hepático o renal		
GT1-6	MAGELLAN-2	Maviret durante 12 semanas (n = 100)
Adolescentes (de 12 a < 18 años)		
GT1-6	DORA (Parte 1) ^a	Maviret durante 8 semanas (n = 44) o 16 semanas (n = 3)
Niños (de 3 a < 12 años)		
GT1-6	DORA (Parte 2) ^a	Maviret durante 8 semanas (n = 78), 12 semanas (n = 1) o 16 semanas (n = 1)

TN = del inglés treatment naïve (sin tratamiento previo); TE con PRS = del inglés treatment experienced (con tratamiento previo) (incluyendo IFNpeg [o IFN]/ribavirina/sofosbuvir), IP = inhibidores de la proteasa; ERC = enfermedad renal crónica

a. ENDURANCE-1 incluyó 33 pacientes co-infectados por el VIH-1. DORA incluyó 3 pacientes co-infectados por VIH-1.

b. GT2 de SURVEYOR-2 Partes 1 y 2 – Maviret durante 8 semanas (n = 54) o 12 semanas (n = 25); GT2 de SURVEYOR-2 Parte 4 – Maviret durante 8 semanas (n = 145).

c. GT3 sin cirrosis de SURVEYOR-2 Partes 1 y 2 - Maviret durante 8 semanas (n = 29) o 12 semanas (n = 54); GT3 sin cirrosis de SURVEYOR-2 Parte 3 - Maviret durante 12 semanas (n = 22) o 16 semanas (n = 22).

d. GT3 con cirrosis de SURVEYOR-2 Parte 2 - Maviret durante 12 semanas (n = 24) o 16 semanas (n = 4);

GT3 con cirrosis de SURVEYOR-2 Parte 3 - Maviret durante 12 semanas (n = 40) o 16 semanas (n = 47).

- e. GT1, 4 de MAGELLAN-1 Parte 1 - Maviret durante 12 semanas (n = 22); GT1, 4 de MAGELLAN-1 Parte 2 - Maviret durante 12 semanas (n = 44) o 16 semanas (n = 47).
- f. VOYAGE-1 y VOYAGE-2 fueron estudios regionales asiáticos.
- g. Maviret no está recomendado para el retratamiento de pacientes expuestos previamente a inhibidores del NS3/4A y/o NS5A (ver la sección 4.4).

Los valores séricos de ARN del VHC se midieron durante los estudios clínicos con el test COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV de Roche (versión 2.0), con un límite inferior de cuantificación (LIC) de 15 UI/ml (excepto en los estudios SURVEYOR-1 y SURVEYOR-2, en los que se utilizó el ensayo COBAS TaqMan PCR con retrotranscriptasa [RT-PCR] en tiempo real de Roche v. 2.0, con un LIC de 25 UI/ml). La respuesta virológica sostenida (RVS12), definida como la presencia de una cantidad de ARN del VHC inferior al LIC a las 12 semanas después del cese del tratamiento, fue la variable principal en todos los estudios para determinar la tasa de curación de la infección por el VHC.

Estudios clínicos en pacientes sin tratamiento previo (naïve) o tratados previamente, con o sin cirrosis

De los 2.409 pacientes adultos tratados que padecían enfermedad hepática compensada (con o sin cirrosis), que no habían recibido tratamiento previo (naïve) o habían recibido tratamiento con combinaciones de peginterferón, ribavirina y/o sofosbuvir, la mediana de edad fue de 53 años (intervalo: 19 a 88); el 73,3 % no había recibido tratamiento anteriormente y el 26,7 % había recibido tratamiento con una combinación que contenía sofosbuvir, ribavirina y/o peginterferón; el 40,3 % tenía infección por el VHC del genotipo 1; el 19,8 %, del genotipo 2; el 27,8 %, del genotipo 3; el 8,1 %, del genotipo 4 y el 3,4 %, del genotipo 5-6; el 13,1 % tenía una edad \geq 65 años; el 56,6 % eran varones y el 6,2 %, de raza negra; el 12,3 % padecía cirrosis y el 4,3 %, insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal; el 20,0 % tenía un índice de masa corporal de al menos 30 kg/m²; el 7,7 % tuvo co-infección con VIH-1 y la mediana del valor basal de ARN del VHC fue de 6,2 log₁₀ UI/ml.

Tabla 9: RVS12 en pacientes adultos sin tratamiento previo (naïve) y tratados previamente^a con peginterferón, ribavirina y/o sofosbuvir con infección por los genotipos 1, 2, 4, 5 y 6 que recibieron el tratamiento con la duración recomendada (datos agrupados de los estudios ENDURANCE-1b, SURVEYOR-1, -2, y EXPEDITION-1, 2^b, -4 y 8)

	Genotipo 1	Genotipo 2	Genotipo 4	Genotipo 5	Genotipo 6
RVS12 en pacientes sin cirrosis					
8 semanas	99,2 % (470/474)	98,1 % (202/206)	95,2 % (59/62)	100 % (2/2)	92,3 % (12/13)
Resultado en los pacientes sin RVS12					
FV durante el tratamiento	0,2 % (1/474)	0 % (0/206)	0 % (0/62)	0 % (0/2)	0 % (0/13)
Recidiva ^c	0 % (0/471)	1,0 % (2/204)	0 % (0/61)	0 % (0/2)	0 % (0/13)
Otro ^d	0,6 % (3/474)	1,0 % (2/206)	4,8 % (3/62)	0 % (0/2)	7,7 % (1/13)
RVS12 en pacientes con cirrosis					
8 semanas	97,8 % (226/231)	100 % (26/26)	100 % (13/13)	100 % (1/1)	100 % (9/9)
12 semanas	96,8 % (30/31)	90,0 % (9/10)	100 % (8/8)	---	100 % (1/1)
Resultado en los pacientes sin RVS12					
FV durante el tratamiento	0 % (0/262)	0 % (0/36)	0 % (0/21)	0 % (0/1)	0 % (0/10)
Recidiva ^c	0,4 % (1/256)	0 % (0/35)	0 % (0/20)	0 % (0/1)	0 % (0/10)
Otro ^d	1,9 % (5/262)	2,8 % (1/36)	0 % (0/21)	0 % (0/1)	0 % (0/10)

FV = fracaso virológico

- a. El porcentaje de pacientes tratados previamente con PRS (peginterferon/ribavirina/sofosbuvir) es del 26 %, 14 %, 24 %, 0 % y 13 % para los genotipos 1, 2, 4, 5 y 6, respectivamente. Ninguno de los pacientes con el GT5 había recibido previamente PRS y 3 pacientes con el GT6 lo habían recibido antes.
- b. Incluidos un total de 154 pacientes co-infectados por VIH-1 en el ENDURANCE-1 y EXPEDITION-2 que recibieron el tratamiento con la duración recomendada.
- c. Se define recidiva como ARN del VHC \geq LIC tras tener respuesta al final del tratamiento en los pacientes que lo completaron.
- d. Incluidos pacientes que interrumpieron debido a acontecimientos adversos, pérdida de seguimiento o abandono del estudio.

De los pacientes con infección por el virus del genotipo 1, 2, 4, 5 o 6 y enfermedad renal terminal incluidos en el estudio EXPEDITION-4, el 97,8 % (91/93) alcanzó la RVS12 sin fallos virológicos.

Estudio clínico en pacientes con infección por el virus del genotipo 5 o 6

ENDURANCE-5,6 fue un estudio abierto en 84 pacientes adultos TN o TE con PRS infectados por el VHC del genotipo 5 (N = 23) o del genotipo 6 (N = 61). Los pacientes sin cirrosis recibieron Maviret durante 8 semanas y los pacientes con cirrosis compensada recibieron Maviret durante 12 semanas. De los 84 pacientes tratados, la mediana de edad fue de 59 años (intervalo 24-79); el 27 % tenía VHC genotipo 5, el 73 % tenía VHC genotipo 6; el 54 % era de sexo femenino, el 30 % era de raza blanca, el 68 % era asiático; el 90 % no había recibido tratamiento previo para el VHC; el 11 % tenía cirrosis compensada.

La tasa global de RVS12 fue del 97,6 % (82/84). La tasa de RVS12 fue del 95,7 % (22/23) para los pacientes infectados por el GT5 y del 98,4 % (60/61) para los pacientes infectados por el genotipo 6. Un paciente TN infectado por el GT5 sin cirrosis experimentó recidiva y un paciente TN infectado por el GT6 con cirrosis compensada experimentó fallo virológico durante el tratamiento.

Pacientes con infección por el genotipo 1, 2, 4, 5 o 6 con cirrosis que recibieron 8 semanas de Maviret

La seguridad y la eficacia de Maviret administrado durante 8 semanas en pacientes adultos con infección por el virus en GT 1, 2, 4, 5 o 6 sin tratamiento previo (naïve) con cirrosis compensada se evaluó en un estudio abierto de un solo brazo (EXPEDITION-8).

De los 280 pacientes tratados, la edad media fue de 60 años (rango: 34 a 88); el 81,8 % tenía VHC genotipo 1; el 10 % tenía VHC genotipo 2; el 4,6 % tenía VHC genotipo 4; el 0,4 %, tenía VHC genotipo 5; el 3,2 % tenía VHC genotipo 6; el 60 % eran hombres y el 9,6 % eran negros.

La tasa global de RVS12 fue del 98,2 % (275/280). No hubo fallos virológicos.

Pacientes con infección por el virus del genotipo 3

La eficacia de Maviret en pacientes con infección crónica por hepatitis C del genotipo 3 que no habían recibido tratamiento previo (naïve) o habían recibido tratamiento con combinaciones con peginterferón, ribavirina y/o sofosbuvir se demostró en los estudios clínicos ENDURANCE-3 (adultos sin tratamiento previo [naïve] y sin cirrosis), EXPEDITION-8 (adultos sin tratamiento previo [naïve] y con cirrosis) y SURVEYOR-2 parte 3 (adultos con y sin cirrosis y/o con tratamiento previo).

El estudio ENDURANCE-3 fue un estudio comparativo con tratamiento activo, parcialmente aleatorizado y abierto en pacientes con infección por el virus del genotipo 3 sin tratamiento previo (naïve). Los pacientes fueron aleatorizados (2:1) para recibir Maviret durante 12 semanas o la combinación de sofosbuvir y daclatasvir durante 12 semanas; posteriormente, en el estudio se incluyó un tercer grupo (no aleatorizado) con Maviret durante 8 semanas. El estudio EXPEDITION-8 fue un estudio abierto, de un solo brazo, en pacientes que no habían recibido tratamiento previo (naïve), con cirrosis compensada e infección por genotipo 1, 2, 3, 4, 5 o 6 que recibieron Maviret durante 8 semanas. El estudio SURVEYOR-2 Parte 3 fue un estudio abierto que evaluó la eficacia de Maviret en pacientes con infección por el virus del genotipo 3 y con tratamiento previo sin cirrosis y con

cirrosis compensada, durante 16 semanas. De los pacientes tratados previamente, el 46 % (42/91) habían fracasado a una pauta previa que contenía sofosbuvir.

Tabla 10: RVS12 en pacientes adultos con infección por el virus del genotipo 3, sin tratamiento previo (naïve) y sin cirrosis (ENDURANCE-3)

RVS	Maviret 8 semanas N = 157	Maviret 12 semanas N = 233	Sofosbuvir + daclatasvir 12 semanas N = 115
	94,9 % (149/157)	95,3 % (222/233)	96,5 % (111/115)
	Diferencia entre tratamientos -1,2 %; intervalo de confianza del 95 % (-5,6 % al 3,1 %)		
	Diferencia entre tratamientos -0,4 %; intervalo de confianza del 97,5 % (-5,4 % al 4,6 %)		
Resultado en los pacientes sin RVS12			
FV durante el tratamiento	0,6 % (1/157)	0,4 % (1/233)	0 % (0/115)
Recidiva ^a	3,3 % (5/150)	1,4 % (3/222)	0,9 % (1/114)
Otro ^b	1,3 % (2/157)	3,0 % (7/233)	2,6 % (3/115)

a. Se define la recidiva como ARN del VHC \geq LIC tras tener respuesta al final del tratamiento en los pacientes que lo completaron.

b. Incluidos los pacientes que interrumpieron debido a acontecimientos adversos, a la pérdida de seguimiento o al abandono del estudio.

En un análisis agrupado de pacientes adultos sin cirrosis no tratados previamente (datos de estudios de Fases 2 y 3) en el que se evaluó la RVS12 de acuerdo con la presencia de A30K basal, se detectó una tasa de RVS12 numéricamente menor en los pacientes con A30K tratados durante 8 semanas que en los tratados durante 12 semanas (78 % [14/18] frente al 93 % [13/14]).

Tabla 11: RVS12 en pacientes con infección por el virus del genotipo 3 con o sin cirrosis (SURVEYOR-2 parte 3 y EXPEDITION-8)

	Sin tratamiento previo (naïve) con cirrosis		Sin tratamiento previo (naïve) con cirrosis	Con tratamiento previo con o sin cirrosis
	Maviret 8 semanas (N = 63)		Maviret 12 semanas (N = 40)	Maviret 16 semanas (N = 69)
RVS	95,2 % (60/63)		97,5 % (39/40)	95,7 % (66/69)
Resultado en los pacientes sin RVS12				
FV durante el tratamiento	0 % (0/63)		0 % (0/40)	1,4 % (1/69)
Recidiva ^a	1,6 % (1/62)		0 % (0/39)	2,9 % (2/68)
Otro ^b	3,2 % (2/63)		2,5 % (1/40)	0 % (0/69)
RVS por estado de cirrosis				
Sin cirrosis	ND		ND	95,5 % (21/22)
Con cirrosis	95,2 % (60/63)		97,5 % (39/40)	95,7 % (45/47)

a. Se define la recidiva como ARN del VHC \geq LIC tras tener respuesta al final del tratamiento en los pacientes que lo completaron.

b. Incluidos los pacientes que interrumpieron debido a acontecimientos adversos, a la pérdida de seguimiento o al abandono del estudio.

De los pacientes con infección por el virus del genotipo 3 y enfermedad renal terminal inscritos en el estudio EXPEDITION-4, el 100 % (11/11) alcanzó la RVS12.

Pacientes con infección por el virus del genotipo 3b

El GT3b es un subtipo reportado en un número relativamente pequeño de pacientes infectados por el VHC en China y en algunos países del sur y sureste de Asia, pero se da rara vez fuera de esta región. Los estudios VOYAGE-1 y VOYAGE-2 se realizaron en China, Singapur y Corea del Sur en pacientes adultos infectados por VHC de los genotipos 1-6 sin cirrosis (VOYAGE-1) o con cirrosis compensada (VOYAGE-2) sin tratamiento previo (naïve) (TN) o con experiencia previa a combinaciones de interferón, peginterferón, ribavirina y/o sofosbuvir (TE-PRS). Todos los pacientes sin cirrosis o con cirrosis compensada recibieron tratamiento con Maviret durante 8 o 12 semanas, respectivamente, excepto los pacientes GT3 TE-PRS quienes recibieron tratamiento con Maviret durante 16 semanas. Las tasas globales de RVS12 fueron del 97,2 % (352/362) y del 99,4 % (159/160) en VOYAGE-1 y VOYAGE-2, respectivamente.

Entre los pacientes infectados por el GT3b sin cirrosis, se observó una tasa de RVS12 numéricamente inferior de 58,3 % (7/12) [62,5 % (5/8) para pacientes TN y 50 % (2/4) para pacientes TE-PRS] en comparación con sujetos GT3a sin cirrosis (92,9 % (13/14)). Tres pacientes infectados por el GT3b TN experimentaron recidiva y dos pacientes infectados por el GT3b TE-PRS experimentaron fallo virológico durante el tratamiento. Entre los pacientes con cirrosis compensada, la tasa global de RVS12 para los pacientes infectados con el GT3b fue del 87,5 % (7/8) [85,7 % (6/7) para los pacientes TN y del 100 % (1/1) para los pacientes TE-PRS] y del 100 % (6/6) para pacientes infectados con el GT3a. Un paciente infectado por el GT3b TN experimentó recidiva.

Tasa global de RVS12 de los estudios clínicos en pacientes adultos sin tratamiento previo (naïve) o en pacientes adultos tratados con o sin cirrosis

De los pacientes sin tratamiento previo o naïve (TN) o con experiencia previa a combinaciones de interferón, peginterferón, ribavirina y/o sofosbuvir (TE-PRS) que recibieron el tratamiento con la duración recomendada, el 97,5 % (1.395/1.431) alcanzó RVS12 global, mientras que el 0,2 % (3/1.431) experimentó fallo virológico durante el tratamiento y el 0,9 % (12/1.407) experimentó una recidiva posterior al tratamiento.

En pacientes TN o TE-PRS con cirrosis compensada que recibieron la duración de tratamiento recomendada, el 97,1 % (431/444) alcanzó RVS12 (de los cuales, el 97,7 % [335/343] de pacientes TN lograron RSV12), mientras que el 0,2 % (1/444) experimentó fallo virológico durante el tratamiento y un 0,9 % (4/434) experimentó una recidiva posterior al tratamiento.

En pacientes TN sin cirrosis que recibieron la duración recomendada de 8 semanas, el 97,5 % (749/768) lograron RVS12, mientras que el 0,1 % (1/768) experimentó fallo virológico durante el tratamiento y el 0,7 % (5/755) experimentaron recidiva posterior al tratamiento.

En pacientes TE-PRS sin cirrosis que recibieron la duración recomendada, el 98,2 % (215/219) alcanzó RVS12, mientras que el 0,5 % (1/219) experimentó fallo virológico durante el tratamiento y el 1,4 % (3/218) experimentó una recidiva posterior al tratamiento.

La presencia de co-infección con VIH-1 no tuvo impacto en la eficacia. La tasa de RVS12 en pacientes TN o TE-PRS co-infectados por VHC/VIH-1 tratados durante 8 o 12 semanas (sin cirrosis y con cirrosis compensada, respectivamente) fue del 98,2 % (165/168) en el ENDURANCE-1 y EXPEDITION-2. Un sujeto presentó fallo virológico durante el tratamiento (0,6 %, 1/168) y ningún sujeto tuvo recidiva (0 %, 0/166).

Estudios clínicos en receptores de trasplante hepático o renal

MAGELLAN-2 fue un estudio abierto, de un solo brazo en 100 sujetos adultos infectados por VHC con GT1-6 sin cirrosis a los que se les administró Maviret durante 12 semanas después de recibir un trasplante hepático o renal. En el estudio participaron pacientes sin tratamiento previo al VHC (naïve) o pacientes con experiencia previa a combinaciones de (peg) interferon, ribavirina y/o sofosbuvir, a excepción de los pacientes con GT3, todos ellos sin tratamiento previo (naïve).

De los 100 pacientes tratados, la mediana de edad fue de 60 años (rango: 39 a 78); el 57 % fueron VHC genotipo 1, el 13 % VHC genotipo 2, el 24 % VHC genotipo 3, el 4 % VHC genotipo 4, y el 2 % VHC genotipo 6; de los cuales el 75 % eran hombres; el 8 % eran negros; el 66 % no recibió tratamiento previo (naïve) para el VHC; ninguno tenía cirrosis y el 80 % tenía un estadio basal de fibrosis F0 o F1; el 80 % eran receptores de trasplante hepático y el 20 % de trasplante renal. Los inmunosupresores permitidos para la administración concomitante fueron ciclosporina \leq 100 mg/día, tacrolimus, sirolimus, everolimus, azatioprina, ácido micofenólico, prednisona, y prednisolona.

La tasa global de RVS12 en pacientes post-trasplantados fue de 98,0 % (98/100). Hubo una recidiva y no hubo fallos virológicos durante el tratamiento.

Estudios clínicos en pacientes con insuficiencia renal

EXPEDITION-5 fue un estudio abierto en 101 pacientes adultos infectados con VHC GT1-6 sin cirrosis o con cirrosis compensada y enfermedad renal crónica (ERC) en estadio 3b, 4 o 5. En el estudio participaron pacientes sin tratamiento previo al VHC (naïve) o pacientes con experiencia previa a combinaciones de (peg) interferón, ribavirina y/o sofosbuvir y recibieron Maviret durante 8, 12 o 16 semanas siguiendo la duración de tratamiento aprobada.

De los 101 pacientes tratados, la mediana de edad fue 58 años (rango: 32 a 87); el 53 % fueron VHC genotipo 1; el 27 % VHC genotipo 2; el 15 % VHC genotipo 3; el 4 % VHC genotipo 4; el 59 % eran hombres; el 73 % fueron de raza blanca; el 80 % no recibió tratamiento previo (naïve) para el VHC; el 13 % tenía cirrosis y el 65 % tenía estado basal de fibrosis en estadio F0 o F1; el 7 % fueron pacientes con ERC estadio 3b; el 17 % ERC estadio 4 y el 76 % ERC estadio 5 (todos recibiendo diálisis); 84 pacientes recibieron tratamiento durante 8 semanas, 13 pacientes recibieron tratamiento durante 12 semanas y 4 pacientes recibieron tratamiento durante 16 semanas.

La tasa global de RVS12 fue de 97 % (98/101). No hubo fallos virológicos.

Durabilidad de la respuesta virológica sostenida

En un estudio de seguimiento a largo plazo (M13-576), el 99,5% (374/376) de los sujetos adultos que habían alcanzado una RVS12 en estudios clínicos previos de Maviret mantuvieron la RVS hasta su última visita de seguimiento (mediana de la duración del seguimiento: 35,5 meses): el 100%, el 99,6% y el 95,8% de los sujetos que habían recibido tratamiento con Maviret durante 8, 12 y 16 semanas, respectivamente. De los 2 sujetos que no mantuvieron la RVS, 1 presentó una recidiva tardía 390 días después del tratamiento con Maviret, y el otro sujeto presentó una reinfección por un genotipo diferente del VHC.

Pacientes de edad avanzada

En los estudios clínicos de Maviret participaron 328 pacientes de 65 años o más (13,8 % del número total de pacientes). Las tasas de respuesta observadas en los pacientes de edad \geq 65 años fueron similares a las de los pacientes de edad $<$ 65 años en todos los grupos de tratamiento.

Población pediátrica

La eficacia, seguridad y farmacocinética de Maviret en niños de 3 a menos de 18 años de edad se demostró en un estudio abierto que consistía en dos partes, DORA Parte 1 y Parte 2.

DORA Parte 1 evaluó la seguridad y eficacia de Maviret 300 mg/120 mg (tres comprimidos recubiertos con película de 100 mg/40 mg) durante 8 o 16 semanas en 47 adolescentes de 12 a menos de 18 años de edad. La mediana de edad fue de 14 años (rango: 12 a 17 años); 79 % tenían VHC genotipo 1, 6 % VHC genotipo 2, 9 % VHC genotipo 3, 6 % VHC genotipo 4; 55 % eran mujeres; 11 % fueron de raza negra; 77 % fueron pacientes sin tratamiento previo para VHC; 23 % fueron

tratados previamente con interferón; 4 % presentaron co-infección por VIH; ninguno tenía cirrosis; el peso medio fue de 59 kg (rango: entre 32 y 109).

En DORA parte 1, la tasa global de RVS12 fue del 100 % (47/47). Ningún paciente experimentó fallo virológico.

DORA Parte 2 evaluó la seguridad y eficacia de la dosificación basada en el peso de Maviret gránulos durante 8, 12 o 16 semanas en 80 niños de 3 a menos de 12 años de edad. 18 pacientes recibieron la dosis inicial más baja y 62 pacientes recibieron la dosis final recomendada. La mediana de edad fue de 7 años (rango: 3 a 11); el 73 % tenía VHC del genotipo 1, el 3 % tenía VHC del genotipo 2, el 23 % tenía VHC del genotipo 3, el 3 % tenía VHC del genotipo 4; el 55 % eran mujeres; el 6 % eran de raza negra; el 97,5 % fueron pacientes sin tratamiento previo para VHC; el 2,5 % fueron tratados previamente con interferón; el 1 % presentaron co-infección con VIH; ninguno tenía cirrosis; el peso medio fue de 26 kg (rango: 13 a 44).

En DORA Parte 2, la tasa global de RVS12 de los pacientes que recibieron la dosis final recomendada fue del 98,4 % (61/62). Ningún paciente de los que tomó la dosis final recomendada experimentó fallo virológico. Un niño de 9 años con infección por VHC de GT3b, que había recibido la dosis inicial más baja, experimentó fallo virológico. El niño tuvo K30R y V31M en el momento basal y Y93H surgido durante el tratamiento en la recidiva en NS5A; no se detectaron sustituciones en el momento basal o que surgieran durante el tratamiento en NS3.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Las propiedades farmacocinéticas de los componentes de Maviret se presentan en la Tabla 12.

Tabla 12: Propiedades farmacocinéticas de los componentes de Maviret en voluntarios adultos sanos

	Glecaprevir	Pibrentasvir
Absorción		
T _{máx} (h) ^a de comprimidos	5,0	5,0
T _{máx} (h) ^a de gránulos	3,0-4,0	3,0-5,0
Efecto de los alimentos (en comparación con el ayuno) ^b en comprimidos de adultos	↑ 83-163 %	↑ 40-53 %
Efecto de los alimentos (en comparación con el ayuno) ^b en gránulos	↑ 131 – 168 %	↑ 56 – 115 %
Distribución		
Unión a proteínas plasmáticas humanas, %	97,5	> 99,9
Cociente sangre/plasma	0,57	0,62
Biotransformación		
Biotransformación	Secundario	Ninguno
Eliminación		
Vía principal de eliminación	Excreción biliar	Excreción biliar
t _{1/2} (h) en estado estacionario	6-9	23-29
Dosis excretada en la orina, % ^c	0,7	0
Dosis excretada en las heces, % ^c	92,1 ^d	96,6
Transporte		
Sustrato de los transportadores	gp-P, BCRP y OATP1B1/3	gp-P y no se descarta BCRP

- a. Mediana de T_{máx} tras dosis únicas de glecaprevir y pibrentasvir en voluntarios sanos.
 b. Exposición sistémica media con alimentos con un contenido en grasas de moderado a alto.
 c. Administración de una dosis única de [¹⁴C]glecaprevir o [¹⁴C]pibrentasvir en estudios de equilibrio de masas.
 d. Los metabolitos oxidativos o sus productos de degradación supusieron el 26 % de la dosis radiactiva. No se observaron metabolitos de glecaprevir en el plasma.

En pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C sin cirrosis, después de 3 días de monoterapia con glecaprevir 300 mg/día (N = 6) o con pibrentasvir 120 mg/día (N = 8), la media geométrica del AUC₂₄ fue de 13.600 ng·h/ml en el caso de glecaprevir y de 459 ng·h/ml en el de pibrentasvir. El cálculo de los parámetros farmacocinéticos mediante modelos de farmacocinética poblacional conlleva la incertidumbre inherente a la no linealidad de la dosis y a la interacción cruzada entre glecaprevir y pibrentasvir. Basándonos en los modelos de la farmacocinética poblacional de Maviret en pacientes con hepatitis C crónica, los valores del AUC₂₄ en estado estacionario de glecaprevir y pibrentasvir fueron de 4.800 y 1.430 ng·h/ml en pacientes sin cirrosis (N = 1.804), y de 10.500 y 1.530 ng·h/ml en pacientes con cirrosis (N = 280), respectivamente. Con respecto a los voluntarios sanos (N = 230), los valores poblacionales estimados del AUC_{24,ss} fueron similares (10 % de diferencia) en el caso de glecaprevir y un 34 % menores en el caso de pibrentasvir en los pacientes con infección por el VHC sin cirrosis.

Linealidad/No linealidad

El AUC de glecaprevir aumentó más que de forma proporcional al aumento de la dosis (1.200 mg al día dieron lugar a una exposición 516 veces mayor a la observada con 200 mg al día), lo cual podría estar relacionado con la saturación de los transportadores de captación y de salida.

El AUC de pibrentasvir aumentó más que de forma proporcional al aumento de la dosis en dosis de hasta 120 mg (incremento de la exposición en más de 10 veces con 120 mg al día en comparación con 30 mg al día), pero mostró una farmacocinética lineal a dosis ≥ 120 mg. El incremento no lineal de la exposición con las dosis < 120 mg podría estar relacionado con la saturación de los transportadores de salida.

La biodisponibilidad de pibrentasvir cuando se administra junto con glecaprevir es de 3 veces la de pibrentasvir solo. Glecaprevir se ve afectado en menor medida por la administración conjunta con pibrentasvir.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Raza/etnia

No es necesario ajustar la dosis de Maviret en función de la raza o la etnia.

Sexo

No es necesario ajustar la dosis de Maviret en función del sexo.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis de Maviret a los pacientes de edad avanzada. El análisis de farmacocinética poblacional en pacientes con infección por el VHC mostró que, en el intervalo de edad (12 a 88 años) evaluado, la edad no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a glecaprevir ni a pibrentasvir.

Población pediátrica

En las dosis recomendadas de acuerdo con el peso corporal del paciente, las exposiciones a glecaprevir y pibrentasvir en niños de 3 a < 12 años de edad estuvieron dentro del rango de exposición eficaz en adultos de los estudios de Fase 2/3. Maviret está disponible en forma de comprimido para niños de 12 a menos de 18 años de edad o que pesen más de 45 kg. No se estudió los gránulos en niños de más de 12 años de edad. Los comprimidos y los gránulos no son intercambiables. No se ha establecido la farmacocinética de glecaprevir y pibrentasvir en niños < 3 años o que pesen menos de 12 kg.

Insuficiencia renal

Se observó un incremento del AUC de glecaprevir y de pibrentasvir ≤ 56 % en los pacientes sin infección por el VHC con insuficiencia renal leve, moderada, grave o avanzada que no estaban en diálisis, en comparación con los pacientes con un funcionamiento renal normal. El AUC de glecaprevir y pibrentasvir fue similar con y sin diálisis (diferencia ≤ 18 %) en los pacientes sin infección por el VHC con necesidad de diálisis. En el análisis de farmacocinética poblacional en pacientes con infección por el VHC, se observó un AUC de glecaprevir un 86 % mayor y un AUC de pibrentasvir un 54 % mayor en los pacientes con enfermedad renal terminal, con o sin diálisis, en comparación con los pacientes con normofunción renal. Se esperan incrementos superiores cuando se considera la concentración del compuesto sin unir.

Tomadas en conjunto, las variaciones de la exposición a Maviret en los pacientes con infección por el VHC e insuficiencia renal con o sin diálisis no fueron de importancia clínica.

Insuficiencia hepática

A dosis clínica y en comparación con los pacientes sin infección por el VHC y con suficiencia hepática, el AUC de glecaprevir fue un 33 % mayor en los pacientes con insuficiencia hepática de clase Child-Pugh A, un 100 % mayor en los pacientes con insuficiencia hepática de clase Child-Pugh B y 11 veces mayor en los pacientes con insuficiencia hepática de clase Child-Pugh C. El AUC de pibrentasvir fue similar en los pacientes con insuficiencia hepática de clase Child-Pugh A, un 26 % mayor en los pacientes con Child-Pugh B y un 114 % mayor en los pacientes con Child-Pugh C. Se esperan incrementos superiores cuando se considera la concentración del compuesto sin unir.

El análisis de farmacocinética poblacional mostró que, tras la administración de Maviret a los pacientes con infección por el VHC y cirrosis compensada, la exposición a glecaprevir fue aproximadamente 2 veces mayor y la exposición a pibrentasvir similar, en comparación con los pacientes con infección por el VHC sin cirrosis. Se desconoce el mecanismo por el que se producen las diferencias entre la exposición a glecaprevir en los pacientes con hepatitis C crónica con o sin cirrosis.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Glecaprevir y pibrentasvir no fueron genotóxicos en una batería de análisis *in vitro* e *in vivo*, incluidos ensayos de mutagénesis bacteriana, estudios de aberraciones cromosómicas en linfocitos humanos de sangre periférica y ensayos de micronúcleos *in vivo* en roedores. No se han realizado estudios de carcinogenicidad con glecaprevir y pibrentasvir.

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

En los estudios de reproducción en animales, no se observaron efectos adversos en el desarrollo al administrar los componentes de Maviret por separado durante la organogénesis a exposiciones de hasta 53 veces más (ratas; glecaprevir) o 51 y 1,5 veces (ratones y conejos, respectivamente; pibrentasvir) que las exposiciones en seres humanos a la dosis recomendada de Maviret. La toxicidad materna (anorexia, menor peso corporal y menor aumento de peso corporal) junto con cierta toxicidad embriofetal (aumento de las pérdidas post-implantación y del número de resorciones y disminución del peso corporal fetal medio) impidieron la evaluación de glecaprevir en conejos a las exposiciones clínicas. En los estudios del desarrollo peri- y posnatal, no se detectaron efectos sobre el desarrollo con ninguno de los compuestos en roedores a exposiciones sistémicas (AUC) maternas a glecaprevir y pibrentasvir aproximadamente 47 y 74 veces superiores, respectivamente, a la dosis recomendada de exposición en seres humanos. Glecaprevir sin modificar fue el principal componente detectado en la leche de ratas lactantes, sin efectos sobre las crías lactantes. Pibrentasvir fue el único componente detectado en la leche de ratas lactantes, sin efectos sobre las crías lactantes.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo de los gránulos

Copovidona

Tocofersolán

Propilenglicol monocaprilato

Dióxido de silicio coloidal

Croscarmelosa sódica (solo en los gránulos de glecaprevir)

Estearil fumarato de sodio

Recubrimiento de los gránulos

Hipromelosa (E464)

Lactosa monohidrato

Dióxido de titanio

Macrogol

Óxido de hierro rojo (E172)

Óxido de hierro amarillo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Maviret gránulos recubiertos se suministran dentro de sobres de tereftalato de polietileno (PET) /aluminio/polietileno que vienen en sobres con película en cajas. Cada caja contiene 28 sobres.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemania

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1213/003

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 26/Julio/2017
Fecha de la última renovación: 22/Marzo/2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes de comprimidos recubiertos con película

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
ALEMANIA

o

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

El prospecto impreso del medicamento debe indicar el nombre y la dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

Nombre y dirección del fabricante responsables de la liberación de los lotes de gránulos recubiertos en sobre

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.

- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Maviret 100 mg/40 mg comprimidos recubiertos con película
glecaprevir/pibrentasvir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de glecaprevir y 40 mg de pibrentasvir.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

84 (4 × 21) comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemania

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1213/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

maviret 100 mg/40 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA INTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Maviret 100 mg/40 mg comprimidos recubiertos con película
glecaprevir/pibrentasvir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 100 mg de glecaprevir y 40 mg de pibrentasvir.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

21 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

Tomar los 3 comprimidos de un blíster una vez al día junto con alimentos

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemania

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1213/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

maviret 100 mg/40 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Maviret 100 mg/40 mg comprimidos
glecaprevir/pibrentasvir

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie (como logo)

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Maviret 50 mg/20 mg gránulos recubiertos en sobre
glecaprevir/pibrentasvir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada sobre contiene 50 mg de glecaprevir y 20 mg de pibrentasvir.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa y propilenglicol. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO

Gránulos recubiertos

28 sobres

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemania

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1213/003

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

maviret 50 mg/20 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN PEQUEÑOS ACONDICIONAMIENTOS
PRIMARIOS**

SOBRE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Maviret 50 mg/20 mg gránulos recubiertos en sobre
glecaprevir/pibrentasvir
Vía oral

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

AbbVie (como logo)

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Maviret 100 mg/40 mg comprimidos recubiertos con película glecaprevir/pibrentasvir

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Maviret y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Maviret
3. Cómo tomar Maviret
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Maviret
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Maviret y para qué se utiliza

Maviret es un medicamento antiviral utilizado para tratar a adultos y niños (de 3 años en adelante) con hepatitis C a largo plazo (“crónica”). Esta es una enfermedad infecciosa que afecta al hígado y está causada por el virus de la hepatitis C. Maviret contiene los principios activos glecaprevir y pibrentasvir.

Maviret actúa impidiendo que el virus de la hepatitis C se multiplique e infecte nuevas células. De este modo, se elimina la infección del cuerpo.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Maviret

No tome Maviret:

- si es alérgico a glecaprevir, pibrentasvir o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si padece problemas hepáticos graves aparte de la hepatitis C.
- si está tomando los siguientes medicamentos:
 - atazanavir (para la infección por el VIH)
 - atorvastatina o simvastatina (para reducir el colesterol en sangre)
 - carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona (normalmente utilizados para la epilepsia)
 - dabigatran etexilato (para prevenir coágulos de sangre)
 - medicamentos que contienen etinilestradiol (como los medicamentos anticonceptivos, que incluyen anillos vaginales, parches transdérmicos y comprimidos)
 - rifampicina (para las infecciones)
 - hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) (medicamento a base de plantas que se usa para la depresión leve).

No tome Maviret si se encuentra en alguna de las situaciones anteriores. En caso de duda, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Maviret.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico si se encuentra en alguno de los siguientes casos, ya que podría necesitar una supervisión más estrecha:

- padece problemas de hígado distintos de la hepatitis C
- padece o ha padecido anteriormente una infección por el virus de la hepatitis B
- padece diabetes. Tras comenzar con Maviret puede que necesite un control riguroso de su concentración de glucosa en sangre y/o ajustar su tratamiento antidiabético. Tras comenzar el tratamiento con medicamentos como Maviret, algunos pacientes diabéticos han presentado un nivel de azúcar bajo en sangre (hipoglucemia).

Análisis de sangre

Su médico le hará análisis de sangre antes, durante y después del tratamiento con Maviret. De este modo, podrá determinar lo siguiente:

- si debe tomar Maviret y durante cuánto tiempo
- si el tratamiento ha funcionado y usted ya no presenta el virus de la hepatitis C.

Niños

Este medicamento no se debe administrar a niños menores de 3 años o con un peso inferior a 12 kg. No se ha estudiado todavía el uso de Maviret en niños menores de 3 años o con un peso inferior a 12 kg

Otros medicamentos y Maviret

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Informe a su médico o farmacéutico antes de tomar Maviret si está tomando alguno de los medicamentos de la siguiente tabla. Es posible que el médico tenga que cambiarle la dosis de estos medicamentos.

Medicamentos que debe notificar al médico antes de tomar Maviret	
Medicamento	Finalidad del medicamento
ciclosporina, tacrolimus	para reducir la actividad del sistema inmunitario
darunavir, efavirenz, lopinavir, ritonavir	para la infección por el VIH
digoxina	para los problemas del corazón
fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina	para reducir el colesterol en sangre
warfarina y otros medicamentos similares*	para prevenir coágulos de sangre

* Es posible que su médico aumente la frecuencia de sus análisis de sangre para verificar el correcto funcionamiento del proceso de coagulación de la sangre.

Si se encuentra en alguna de las circunstancias anteriores (o no está seguro), consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Maviret.

Embarazo y anticoncepción

Los efectos de Maviret durante el embarazo se desconocen. Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento, ya que no se recomienda tomar Maviret durante el embarazo. Los medicamentos anticonceptivos que contienen etinilestradiol no se deben utilizar en combinación con Maviret.

Lactancia

Consulte a su médico antes de tomar Maviret si está en período de lactancia. Se desconoce si los dos compuestos de Maviret pasan a la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

Maviret no debería afectar a su capacidad para conducir o utilizar herramientas o máquinas.

Maviret contiene lactosa

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Maviret contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar Maviret

Siga siempre exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico. Su médico le indicará por cuánto tiempo necesitará tomar Maviret.

Maviret comprimidos están destinados a adultos, niños de 12 años en adelante, o niños que pesen 45 kg o más. Maviret gránulos recubiertos están destinados a niños de 3 años a menos de 12 años y con un peso de 12 kg a menos de 45 kg.

Cantidad que debe tomar

La dosis recomendada para adultos, niños de 12 años en adelante, o niños que pesen como mínimo 45 kg es de tres comprimidos de Maviret 100 mg/40 mg tomados a la vez, una vez al día. La dosis diaria son los tres comprimidos de un blíster.

Forma de tomar el medicamento

- Tómese los comprimidos junto con alimentos.
- Los comprimidos se deben tragar enteros.
- No debe masticarlos, triturarlos ni partirlos ya que esto puede afectar a la cantidad de Maviret en su sangre.

Si vomita después de tomar Maviret, la cantidad de este medicamento presente en la sangre podría verse afectada. En tal caso, la eficacia de Maviret podría ser menor.

- Si vomita cuando han pasado **menos de 3 horas** después de haber tomado Maviret, tómese otra dosis.
- Si vomita cuando han pasado **más de 3 horas** después de haber tomado Maviret, no es necesario que se tome otra dosis hasta que le toque la siguiente que tiene programada.

Si toma más Maviret del que debe

Si accidentalmente toma una cantidad superior a la dosis recomendada, consulte con su médico o acuda inmediatamente al hospital más cercano. Lleve a mano el envase de este medicamento para poder mostrar a su médico lo que ha tomado.

Si olvidó tomar Maviret

Es importante no saltarse las dosis de este medicamento.

Si olvida tomar una dosis, calcule cuánto hace que debería haber tomado Maviret:

- Si se acuerda **en menos de 18 horas** después de la hora a la que habitualmente se toma la dosis de Maviret, tómese la lo antes posible. A continuación, tómese la siguiente dosis a la hora de siempre.
- Si se acuerda **en 18 horas o más** después de la hora a la que habitualmente se toma la dosis de Maviret, espere y tómese la siguiente dosis a la hora de siempre. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Informe a su médico o farmacéutico si nota alguno de los siguientes efectos adversos:

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- sensación de mucho cansancio (fatiga)
- dolor de cabeza

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- ganas de vomitar (náuseas)
- diarrea
- sensación de debilidad o falta de energía (astenia)
- aumento en una prueba de laboratorio de la función hepática (bilirrubina)

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- hinchazón de la cara, los labios, la lengua, la garganta, el abdomen, los brazos o las piernas

Frecuencia no conocida: no se puede estimar a partir de los datos disponibles

- picor

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Maviret

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja después de CAD y en el blíster después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Maviret

- Los principios activos son glecaprevir y pibrentasvir. Cada comprimido contiene 100 mg de glecaprevir y 40 mg de pibrentasvir.
- Los demás excipientes son:
 - Núcleo del comprimido: copovidona (tipo K 28), polietilenglicol succinato de vitamina E, sílice coloidal anhidra, propilenglicol monocaprilato (tipo II), croscarmelosa sódica, estearil fumarato de sodio.
 - Cubierta pelicular del comprimido: hipromelosa (E464), lactosa monohidrato, dióxido de titanio, macrogol 3350, óxido de hierro rojo (E172).

Maviret contiene lactosa y sodio. Ver sección 2.

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos de Maviret son comprimidos recubiertos con película de color rosa, ovalados, con forma curva en ambas caras (biconvexos), de 18,8 mm × 10,0 mm y marcados con “NXT” en una cara.

Los comprimidos de Maviret están envasados en blísters que contienen 3 comprimidos cada uno. Maviret está disponible en envases de 84 comprimidos, con 4 cajas, cada una con 21 comprimidos recubiertos con película.

Titular de la autorización de comercialización

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemania

Responsable de la fabricación

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemania

o

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АБВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark

AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti

AbbVie OÜ

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 22983201

Nederland

AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge

AbbVie AS

Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

France

AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska

AbbVie d.o.o.
Tel: +385 (0)1 5625 501

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: +357 22 34 74 40

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România

AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

Para escuchar este prospecto o solicitar una copia en braille, en tamaño de fuente grande o en audio, diríjase al representante local del titular de la autorización de comercialización.

Prospecto: información para el usuario

Maviret 50 mg/20 mg gránulos recubiertos en sobre glecaprevir/pibrentasvir

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que su hijo empiece a tomar este medicamento, porque contiene información importante para su hijo.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte al médico de su hijo o al farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a su hijo. No debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que su hijo, ya que puede perjudicarles.
- Si su hijo experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico. Esto incluye cualquier posible efecto adverso que no aparece en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Maviret y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que su hijo empiece a tomar Maviret
3. Cómo tomar Maviret
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Maviret
6. Contenido del envase e información adicional
7. Instrucciones de uso

1. Qué es Maviret y para qué se utiliza

Maviret es un medicamento antiviral utilizado para tratar a niños de 3 años en adelante con hepatitis C a largo plazo (“crónica”). Se trata de una enfermedad infecciosa que afecta al hígado, causada por el virus de la hepatitis C. Maviret contiene los principios activos glecaprevir y pibrentasvir.

Maviret actúa impidiendo que el virus de la hepatitis C se multiplique e infecte nuevas células. De este modo, se elimina la infección del cuerpo.

2. Qué necesita saber antes de que su hijo empiece a tomar Maviret

No le dé Maviret si:

- si su hijo es alérgico a glecaprevir, pibrentasvir o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si su hijo padece problemas hepáticos graves aparte de la hepatitis C.
- si su hijo está tomando los siguientes medicamentos:
 - atazanavir (para la infección por el VIH)
 - atorvastatina o simvastatina (para reducir el colesterol en sangre)
 - carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona (normalmente utilizados para la epilepsia)
 - dabigatrán etexilato (para prevenir coágulos de sangre)
 - medicamentos que contienen etinilestradiol (como los medicamentos anticonceptivos, que incluyen anillos vaginales, parches transdérmicos y comprimidos)
 - rifampicina (para las infecciones)
 - hierba de San Juan (*hypericum perforatum*) (medicamento a base de plantas que se usa para la depresión leve).

No dé Maviret a su hijo si se encuentra en alguna de las situaciones anteriores. En caso de duda, consulte al médico de su hijo o al farmacéutico antes de administrar Maviret.

Advertencias y precauciones

Consulte al médico de su hijo si se encuentra en alguno de los siguientes casos, ya que el médico podría querer supervisar a su hijo más estrechamente:

- padece problemas de hígado distintos de la hepatitis C
- padece o ha padecido anteriormente una infección por el virus de la hepatitis B
- padece diabetes. Tras comenzar con Maviret puede que su hijo necesite un control riguroso de su concentración de glucosa en sangre y/o ajustar su tratamiento antidiabético. Tras comenzar el tratamiento con medicamentos como Maviret, algunos pacientes diabéticos han presentado un nivel de azúcar bajo en sangre (hipoglucemia).

Análisis de sangre

El médico de su hijo le hará análisis de sangre antes, durante y después del tratamiento con Maviret. De este modo, el médico podrá determinar lo siguiente:

- si su hijo debe tomar Maviret y durante cuánto tiempo
- si el tratamiento ha funcionado y su hijo ya no presenta el virus de la hepatitis C.

Niños menores de 3 años

Este medicamento no se debe administrar a niños menores de 3 años o que pesen menos de 12 kg. No se ha estudiado todavía el uso de Maviret en niños menores de 3 años o que pesen menos de 12 kg.

Otros medicamentos y Maviret

Informe al médico de su hijo o al farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

Informe al médico de su hijo o al farmacéutico antes de administrar Maviret, si su hijo está tomando alguno de los medicamentos de la siguiente tabla. Es posible que el médico tenga que cambiarle la dosis de estos medicamentos.

Medicamentos que debe notificar al médico de su hijo antes de administrar Maviret	
Medicamento	Finalidad del medicamento
ciclosporina, tacrolimus	para reducir la actividad del sistema inmunitario
darunavir, efavirenz, lopinavir, ritonavir	para la infección por el VIH
digoxina	para los problemas del corazón
fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina	para reducir el colesterol en sangre
warfarina y otros medicamentos similares*	para prevenir coágulos de sangre

*Es posible que el médico de su hijo aumente la frecuencia de sus análisis de sangre para verificar el correcto funcionamiento del proceso de coagulación de la sangre de su hijo.

Si su hijo se encuentra en alguna de las circunstancias anteriores (o no está seguro), consulte al médico de su hijo o al farmacéutico antes de administrar Maviret.

Maviret contiene lactosa

Si su médico le ha indicado que su hijo padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de administrar este medicamento.

Maviret contiene propilenglicol

Este medicamento contiene 4 mg de propilenglicol en cada sobre.

Maviret contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por sobre; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar Maviret

Siga siempre exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por el médico de su hijo o el farmacéutico. En caso de duda, consulte al médico de su hijo o al farmacéutico. Maviret gránulos recubiertos está indicado para niños de 3 a menos de 12 años de edad y que pesen de 12 kg a menos de 45 kg. Maviret comprimidos están indicados para adultos, niños de 12 años en adelante o niños que pesen 45 kg o más.

El médico de su hijo le indicará por cuánto tiempo necesitará tomar Maviret su hijo.

Cantidad que debe tomar

La dosis recomendada para niños de 3 a menos de 12 años de edad se basa en su peso corporal tal y como se indica en la tabla que sigue a continuación.

Peso del niño (kg)	Número de sobres una vez al día
De 12 a menos de 20 kg	3 sobres
De 20 a menos de 30 kg	4 sobres
De 30 a menos de 45 kg	5 sobres

En el caso de niños que pesen 45 kg o más, consulte al médico de su hijo sobre la posibilidad de administrar Maviret en comprimidos.

Cómo tomar Maviret

- Administre Maviret una vez al día justo antes o después de tomar un tentempié o comida principal.
- Mezcle todos los gránulos del sobre con una pequeña cantidad de los alimentos recomendados y trague. Los gránulos no deben triturarse ni masticarse (ver las instrucciones de uso para consultar la lista de alimentos recomendados).
- No administre Maviret gránulos a través de una sonda de alimentación.

Si su hijo vomita después de tomar Maviret, la cantidad de este medicamento presente en la sangre podría verse afectada. En tal caso, la eficacia de Maviret podría ser menor.

- Si vomita cuando han pasado **menos de 3 horas** después de haber tomado Maviret, administre otra dosis.
- Si vomita cuando han pasado **más de 3 horas** después de haber tomado Maviret, no es necesario que administre otra dosis hasta que le toque la siguiente que tiene programada.

Si toma más Maviret del que debe

Si accidentalmente toma una cantidad superior a la dosis recomendada, consulte con el médico de su hijo o acuda inmediatamente al hospital más cercano. Lleve a mano el envase de este medicamento para poder mostrar al médico lo que ha tomado su hijo.

Si olvidó administrar Maviret

Es importante no saltarse las dosis de este medicamento.

Si su hijo no toma una dosis, calcule cuánto hace que debería haber tomado Maviret:

- Si se acuerda **en menos de 18 horas** después de la hora a la que su hijo habitualmente se toma la dosis de Maviret, adminístresela lo antes posible. A continuación, administre la siguiente dosis a la hora de siempre.
- Si se acuerda **en 18 horas o más** después de la hora a la que su hijo habitualmente se toma la dosis de Maviret, espere y administre la siguiente dosis a la hora de siempre. No administre una dosis doble para compensar las dosis olvidadas..

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte al médico de su hijo o al farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Informe al médico de su hijo o al farmacéutico si nota alguno de los siguientes efectos adversos:

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- sensación de mucho cansancio (fatiga)
- dolor de cabeza

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- ganas de vomitar (náuseas)
- diarrea
- sensación de debilidad o falta de energía (astenia)
- aumento en una prueba de laboratorio de la función hepática (bilirrubina)

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- hinchazón de la cara, los labios, la lengua, la garganta, el abdomen, los brazos o las piernas

Frecuencia no conocida: no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles

- picor

Comunicación de efectos adversos

Si su hijo experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte al médico de su hijo o al farmacéutico. Esto incluye cualquier posible efecto adverso que no aparece en este prospecto.

También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Maviret

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el sobre después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Maviret

- Los principios activos son glecaprevir y pibrentasvir. Cada sobre contiene 50 mg de glecaprevir y 20 mg de pibrentasvir.
- Los demás excipientes son:
- Copovidona, tocofersolán, propilenglicol monocaprilato, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica (solo en los gránulos de glecaprevir), estearil fumarato de sodio, hipromelosa (E464), lactosa monohidrato, dióxido de titanio, macrogol, óxido de hierro rojo (E172), óxido de hierro amarillo (E172)

Maviret contiene lactosa, propilenglicol y sodio. Ver sección 2.

Aspecto de Maviret y contenido del envase

Los gránulos recubiertos de Maviret se suministran dentro de sobres con película de poliéster/aluminio/polietileno que vienen en cajas. Cada caja contiene 28 sobres. Cada sobre contiene gránulos rosas y amarillos.

Titular de la autorización de comercialización

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemania

Fabricante

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АБВИ ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika

AbbVie s.r.o.
Tel.: +420 233 098 111

Danmark

AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel.: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel.: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti

AbbVie OÜ
Tel.: +372 623 1011

Ελλάδα

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

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel.: +34 91 384 09 10

Lietuva

AbbVie UAB
Tel.: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel.: +356 22983201

Nederland

AbbVie B.V.
Tel.: +31 (0)88 322 2843

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel.: +43 1 20589-0

Polska

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

France
AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska
AbbVie d.o.o.
Tel.: +385 (0)1 5625 501

Ireland
AbbVie Limited
Tel.: +353 (0)1 4287900

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
AbbVie S.r.l.
Tel.: +39 06 928921

Κύπρος
Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: +357 22 34 74 40

Latvija
AbbVie SIA
Tel.: +371 67605000

Portugal
AbbVie, Lda.
Tel.: +351 (0)21 1908400

România
AbbVie S.R.L.
Tel.: +40 21 529 30 35

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

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

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

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

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

Fecha de la última revisión de este prospecto

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento: <http://www.ema.europa.eu>.

Para escuchar este prospecto o solicitar una copia en <braille>, <en tamaño de fuente grande> o en <audio>, diríjase al representante local del titular de la autorización de comercialización.

7. Instrucciones de uso

Lea toda la sección 7 antes de utilizar los gránulos en sobres de Maviret.

Paso 1. Coja el número de sobres que le haya recomendado el médico de su hijo

Peso del niño (kg)	Número de sobres una vez al día	Cantidad de alimento (aproximado)
De 12 a menos de 20 kg	3 sobres	Aproximadamente 1-2 cucharaditas (5-10 ml) de uno de los alimentos recomendados que se enumeran en el paso 2
De 20 a menos de 30 kg	4 sobres	
De 30 a menos de 45 kg	5 sobres	

En el caso de niños que pesen 45 kg o más, consulte al médico de su hijo sobre la posibilidad de administrar Maviret en comprimidos.
No administre más de 5 sobres.

Paso 2. Elija un alimento adecuado para mezclarlo con los gránulos de Maviret

Si el alimento es adecuado, deberá poder cogerse con la cuchara sin que se caiga. Debe ser blando, con bajo contenido de agua y que se pueda tragar sin necesidad de masticar.

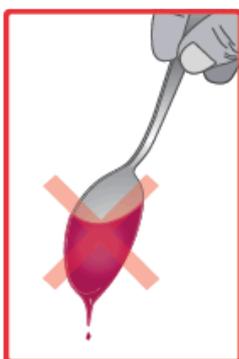


Ejemplos de alimentos recomendados:

- ✓ Yogur griego
- ✓ Queso crema/blando
- ✓ Crema de cacahuete
- ✓ Chocolate con avellanas para untar
- ✓ Mermelada espesa
- ✓ Otros alimentos que puedan cogerse con la cuchara sin caerse

Nota: además del alimento que se utilice para mezclar con los gránulos, deberá tomarse Maviret al mismo tiempo o justo después de una comida principal o un tentempié. El alimento que se utilice para mezclar con los gránulos no sustituye a la comida principal o tentempié que debe tomarse con Maviret.

No utilice alimentos que goteen de la cuchara ya que el medicamento podría disolverse rápidamente, tener un sabor amargo y ser menos efectivo. **No** utilice alimentos a los que sea alérgico su hijo.



Ejemplos de alimentos que **no** debería utilizar:

- ✗ Líquidos o alimentos acuosos
- ✗ Salsa de manzana
- ✗ Alimentos o líquidos que se hayan calentado o estén congelados
- ✗ Pan u otro alimento que requiera masticar
- ✗ Yogur que no sea griego
- ✗ Comida para bebés
- ✗ Alimentos que goteen de la cuchara

Para solicitar más información respecto a los alimentos que son adecuados, consulte al médico de su hijo o al farmacéutico.

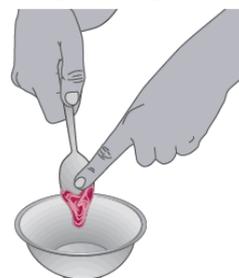
Paso 3. Prepare los materiales necesarios



Sobre una superficie limpia coloque lo siguiente:

- Caja con los sobres
- Alimento blando
- Cuenco para hacer la mezcla
- Cucharita
- Tijeras

Paso 4. Mida la cantidad de alimento



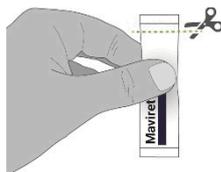
- Coloque una pequeña cantidad (1-2 cucharaditas o 5-10 ml) del alimento blando dentro del cuenco.
- Los gránulos que hay dentro de los sobres son muy pequeños, así que colocar primero el alimento dentro del cuenco ayudará a poder mezclarlos bien.

Paso 5. Prepare el sobre



- Busque la línea de puntos del sobre para localizar su parte superior.
- Sujete el sobre en vertical y golpee la parte superior del sobre. Siga dándole golpecitos hasta que todos los gránulos hayan caído a la parte inferior.
- Compruebe concienzudamente la parte superior del sobre para asegurarse de que todos los gránulos están en la parte inferior.

Paso 6. Corte la parte superior del sobre



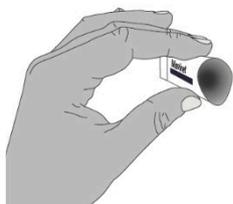
- Sujete el sobre por el centro, presionando por encima de donde se encuentran los gránulos en el interior.
 - Utilice unas tijeras para cortar por completo la parte superior del sobre.
- Tenga cuidado: Los gránulos son muy pequeños y pueden caer fuera fácilmente.

Paso 7. Vacíe el sobre



- Asegúrese de que el sobre esté completamente abierto.
- Con cuidado, vacíe el sobre dejando caer todos los gránulos (rosas y amarillos) en el interior del cuenco de alimento.
- Golpee el sobre para que caigan todos los gránulos.
- Repita el mismo paso con cada sobre necesario en la dosis diaria de su hijo.

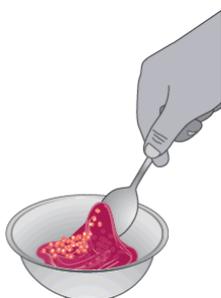
Paso 8. Compruebe el sobre



Mire dentro de cada sobre para asegurarse de que no hayan quedado gránulos dentro.

No deje gránulos dentro del sobre porque la eficacia del medicamento podría ser menor si no se toma la dosis completa.

Paso 9. Mezcle



- Utilice la cucharita para remover suavemente e incorporar los gránulos al alimento.
- **No** aplaste los gránulos. Si los gránulos se aplastan, tendrán un sabor amargo.
- **No** conserve la mezcla, adminístresela a su hijo de inmediato.

Si no se administra en el plazo de 5 minutos, la mezcla puede que tenga un sabor amargo.

Si no se administra en el plazo de 15 minutos, puede que el medicamento sea menos efectivo. Deshágase de ella y comience de nuevo.

Paso 10. Administre el medicamento



- Coja una pequeña cantidad de mezcla con la cucharita.
- Asegúrese de que su hijo traga la mezcla sin masticar.
- Repita hasta que su hijo se haya tomado toda la mezcla.
- Si quedan gránulos, añada más alimento y mezcle. Después, termine la dosis.
- Asegúrese de que su hijo se toma la dosis completa del medicamento.

⚠ Si su hijo no toma una dosis, consulte la sección 3 “Cómo tomar Marivet” para obtener mayor información.



Paso 11. Confirme la dosis para el día siguiente

Compruebe que haya suficientes sobres para la siguiente dosis de Maviret de su hijo.

Para reponer los sobres o renovar la receta, póngase en contacto con el médico de su hijo o el farmacéutico.