

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 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 lactosa 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 en adolescentes de 12 a <18 años (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 y adolescentes de 12 a <18 años

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 coinfectados 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 requiere ajuste de dosis de Maviret en adolescentes de 12 a <18 años (ver sección 5.1 y 5.2). No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Maviret en niños menores de 12 años. No se dispone de datos.

#### 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 el estudio MAGELLAN-1 (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 modificará la medicación antidiabética. 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, insuficiencia de lactasa Lapp o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### **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.

**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
<b>ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ANGIOTENSINA-II</b>					
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.

<b>ANTIARRÍTMICOS</b>					
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.
<b>ANTICOAGULANTES</b>					
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).
<b>ANTICONVULSIVOS</b>					
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				
<b>ANTIMICOBACTERIANOS</b>					
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 <sup>a</sup>  (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)	--	
<b>MEDICAMENTOS CON ETINILESTRADIOL</b>					
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)	
Hierba de San Juan ( <i>Hypericum perforatum</i> )  (Inducción de gp-P/CYP3A)	No estudiado. Esperado: ↓ glecaprevir y ↓ pibrentasvir				
<b>MEDICAMENTOS A BASE DE PLANTAS</b>					

<b>FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH</b>					
Atazanavir + ritonavir 300/100 mg una vez al día <sup>b</sup>	↑ 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 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.
<b>FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VHC</b>					
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	↔	↔	↔	
<b>INHIBIDORES DE LA HMG-COA REDUCTASA</b>					
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	↑ simvastatina	1,99	2,32	

5 mg una vez al día  (Inhibición de OATP1B1/3, gp-P, BCRP)		(1,60, 2,48)	(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 sobrepasar 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.
<b>INMUNOSUPRESORES</b>					
Ciclosporina 100 mg dosis única	↑ glecaprevir <sup>c</sup>	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
	↔ glecaprevir	↔	↔	↔	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	↔	

					exposición a tacrolimus. Por tanto, se recomienda monitorización clínica de tacrolimus y su ajuste de dosis.
<b>INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES</b>					
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	↔	↔	--	
<b>ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K</b>					
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 embrionofetal, 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

La evaluación de la seguridad de Maviret en los pacientes con enfermedad hepática compensada (con o sin cirrosis) tratados durante 8, 12 o 16 semanas se basó en estudios de fase II y III de registro en los que participaron aproximadamente 2.300 pacientes. 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 %. El tipo y la intensidad de las reacciones adversas en los pacientes con cirrosis fueron, en general, similares a los de los pacientes sin cirrosis.

#### **Tabla de reacciones adversas**

Las siguientes reacciones adversas se identificaron en pacientes tratados con Maviret. A continuación se enumeran las reacciones adversas según el sistema de clasificación de órganos 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 no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

**Tabla 4: Reacciones adversas identificadas con Maviret**

<b>Frecuencia</b>	<b>Reacciones adversas</b>
<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

#### 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 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 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 co-infectados por VHC/VIH-1 (ENDURANCE-1 y EXPEDITION-2) fue comparable al observado en pacientes 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  $\geq 7$  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: antiviral de acción directa, código ATC: J05AP57 glecaprevir y pibrentasvir.

#### 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<sub>50</sub> 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 <sub>50</sub> de glecaprevir, nM	CE <sub>50</sub> 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<sub>50</sub> frente a todos los genotipos.

Los valores de la CE<sub>50</sub> 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 <sub>50</sub> , nM (intervalo)	Número de cepas clínicas	Mediana de la CE <sub>50</sub> , 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 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 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.

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

Se realizó un análisis agrupado de los pacientes 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 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
<b>Pacientes TN y TE con PRS sin cirrosis</b>		
GT1	ENDURANCE-1 <sup>a*</sup>	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 <sup>b</sup>	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 <sup>c</sup>	Maviret durante 8 semanas (n = 58)
GT1-6	VOYAGE-1 <sup>f</sup>	Maviret durante 8 semanas (GT 1,2,4,5 y 6 y GT3 TN) (n=356) o 16 semanas (GT3 solo TE, n=6)
<b>Pacientes TN y TE con PRS con cirrosis</b>		
GT1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION-1	Maviret durante 12 semanas (n = 146)
GT3	SURVEYOR-2 <sup>d</sup>	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 <sup>f</sup>	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)
<b>Pacientes con ERC en estadios 3b, 4 y 5 con o sin cirrosis</b>		
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)
<b>Pacientes tratados previamente con inhibidores de NS5A y/o IP con o sin cirrosis</b>		
GT1, 4	MAGELLAN-1 <sup>e</sup>	Maviret durante 12 semanas (n = 66) o 16 semanas (n = 47)
<b>Pacientes co-infectados por VHC/VIH-1 con o sin Cirrosis</b>		
GT1-6	EXPEDITION-2	Maviret durante 8 semanas(n=137) o 12 semanas (n=16)
<b>Receptores de trasplante hepático o renal</b>		
GT1-6	MAGELLAN-2	Maviret durante 12 semanas (n=100)
<b>Adolescentes (12 a &lt;18 años)</b>		
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. Incluidos 33 pacientes coinfectados por el 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.

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 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/m<sup>2</sup>; el 7,7 % tuvo co-infección con VIH-1 y la mediana del valor basal de ARN del VHC fue de 6,2 log<sub>10</sub> UI/ml.

**Tabla 8: RVS12 en pacientes sin tratamiento previo (naïve) y tratados previamente<sup>a</sup> 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<sup>b</sup>, SURVEYOR-1, -2, y EXPEDITION-1, 2<sup>b</sup>, -4 y 8)**

	Genotipo 1	Genotipo 2	Genotipo 4	Genotipo 5	Genotipo 6
<b>RVS12 en pacientes sin cirrosis</b>					
8 semanas	99,2% (470/474)	98,1% (202/206)	95,2% (59/62)	100% (2/2)	92,3% (12/13)
<b>Resultado en los pacientes sin RVS12</b>					
FV durante el tratamiento	0,2% (1/474)	0% (0/206)	0% (0/60)	0% (0/2)	0% (0/13)
Recidiva <sup>c</sup>	0% (0/471)	1,0% (2/204)	0% (0/61)	0% (0/2)	0% (0/13)
Otro <sup>d</sup>	0,6% (3/474)	1,0% (2/206)	4,8% (3/62)	0% (0/2)	7,7% (1/13)
<b>RVS12 en pacientes con cirrosis</b>					
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)
<b>Resultado en los pacientes sin RVS12</b>					
FV durante el tratamiento	0% (0/262)	0% (0/36)	0% (0/21)	0% (0/1)	0% (0/10)
Recidiva <sup>c</sup>	0,4% (1/256)	0% (0/35)	0% (0/20)	0% (0/1)	0% (0/10)
Otro <sup>d</sup>	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 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 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 (sin tratamiento previo [naïve] y sin cirrosis), EXPEDITION-8 (sin tratamiento previo [naïve] y con cirrosis) y SURVEYOR-2 parte 3 (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)	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 %)		
<b>Resultado en los pacientes sin RVS12</b>			
FV durante el tratamiento	0,6 % (1/157)	0,4 % (1/233)	0 % (0/115)
Recidiva <sup>a</sup>	3,3 % (5/150)	1,4 % (3/222)	0,9 % (1/114)
Otro <sup>b</sup>	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 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)
<b>RVS</b>	95,2 % (60/63)	97,5 % (39/40)	95,7 % (66/69)
<b>Resultado en los pacientes sin RVS12</b>			
FV durante el tratamiento	0 % (0/63)	0 % (0/40)	1,4 % (1/69)
Recidiva <sup>a</sup>	1,6 % (1/62)	0 % (0/39)	2,9 % (2/68)
Otro <sup>b</sup>	3,2 % (2/63)	2,5 % (1/40)	0 % (0/69)
<b>RVS por estado de cirrosis</b>			
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 el Corea del Sur en pacientes 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 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 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 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 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) interferon, 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.

### *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*

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.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con glecaprevir/pibrentasvir en uno o más grupos de la población pediátrica de 3 años a menos de 12 años en el tratamiento de la hepatitis C crónica (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## **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**

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

a. Mediana de T<sub>máx</sub> 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 [<sup>14</sup>C]glecaprevir o [<sup>14</sup>C]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 AUC<sub>24</sub> 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 AUC<sub>24</sub> en estado de equilibrio 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<sub>24,ss</sub> 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.

### *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 adolescentes desde 12 años en adelante. 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. No se ha establecido la farmacocinética de glecaprevir y pibrentasvir en pacientes pediátricos menores de 12 años.

### *Insuficiencia renal*

Se observó un incremento del AUC de glecaprevir y de pibrentasvir  $\leq 56\%$  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  $\leq 18\%$ ) 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**

36 meses.

### **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 × 21) 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.

## **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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
ALEMANIA

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

## **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 informes periódicos de seguridad 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.

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

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

### **• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El 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).

- **Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

<b>Descripción</b>	<b>Fecha límite</b>
Estudio observacional post-autorización de seguridad (EPAS): Con el fin de evaluar las recidivas del carcinoma hepatocelular asociadas a Maviret, el TAC debe realizar un estudio prospectivo de la seguridad y presentar los resultados obtenidos, empleando para ello los datos de una cohorte constituida por un grupo bien definido de pacientes sobre la base de un protocolo acordado. El informe final del estudio se presentará:	2T de 2023

**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 monohidrato. 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

**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

**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 monohidrato. 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

**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**

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el usuario

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

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

**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 adolescentes (desde 12 a menos de 18 años de edad) con hepatitis C (una enfermedad infecciosa que afecta al hígado y está causada por el virus de la hepatitis C) a largo plazo (“crónica”). Este medicamento 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 de este prospecto).
- 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)
  - dabigatrán etexilato (para prevenir coágulos de sangre)
  - medicamentos que contienen etinilestradiol (como los medicamentos anticonceptivos, que incluyen anillos vaginales 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 medicación antidiabética. 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 12 años. No se ha estudiado todavía el uso de Maviret en niños menores de 12 años.

### 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.

<b>Medicamentos que debe notificar al médico antes de tomar Maviret</b>	
<b>Medicamento</b>	<b>Finalidad del medicamento</b>
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.

## **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.

### **Cantidad que debe tomar**

La dosis recomendada para adultos y adolescentes (12 a <18 años) 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 (dos dosis muy seguidas).

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)

**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 el blíster después de “EXP”.

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).

### **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 y responsable de la fabricación**

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG  
Knollstrasse  
67061 Ludwigshafen  
Alemania

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

**Lietuva**

AbbVie UAB  
Tel: +370 5 205 3023

**България**

АБВИ ЕООД  
Тел.: +359 2 90 30 430

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

AbbVie Kft.  
Tel.: +36 1 455 8600

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

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

**Eesti**

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal  
Tel: +372 623 1011

**Norge**

AbbVie AS  
Tlf: +47 67 81 80 00

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

AbbVie GmbH  
Tel: +43 1 20589-0

**España**

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

**Polska**

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

**France**

AbbVie  
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

AbbVie Limited  
Tel: +353 (0)1 4287900

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

AbbVie SIA  
Tel: +371 67605000

**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**

AbbVie Ltd  
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.**