



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-97972406-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-97972406-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ABBVIE SA solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada MAVIRET / GLECAPREVIR - PIBRENTASVIR, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / GLECAPREVIR 100 mg - PIBRENTASVIR 40 mg, aprobada por Certificado N° 58.618.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma ABBVIE SA, propietaria de la Especialidad Medicinal denominada MAVIRET / GLECAPREVIR - PIBRENTASVIR, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / GLECAPREVIR 100 mg - PIBRENTASVIR 40 mg, el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-11792307-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-11792753-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.618, consignando lo autorizado por el artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-97972406-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.04.16 13:08:41 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRÓNICA - GDE
Date: 2020.04.16 13:09:26 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

MAVIRET / GLECAPREVIR 100 mg y PIBRENTASVIR 40 mg, comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada - Lista 2625

Código ATC J05A

COMPOSICION

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

Excipientes: copovidona, vitamina E polietilenglicol succinato, sílice coloidal anhidro, monocaprilato de propilenglicol, croscarmelosa sódica, estearil fumarato de sodio, hipromelosa, lactosa monohidrato, dióxido de titanio, polietilenglicol 3350 y óxido de hierro rojo. Los comprimidos no contienen gluten.

INDICACIONES

Maviret está indicado para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) genotipos 1,2,3,4,5 o 6 sin cirrosis o con cirrosis compensada (Child-Pugh A), en adultos y adolescentes a partir de los 12 años. Maviret también está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con infección por el genotipo 1 del VHC, que previamente se trataron con un régimen que contenía un inhibidor de NS5A del VHC o un inhibidor de la proteasa (PI) NS3 / 4A, pero no ambos.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Maviret es una combinación de dosis fija de dos agentes antivirales pan-genotípicos de acción directa, glecaprevir (inhibidor de la proteasa NS3/4A) y pibrentasvir (inhibidor NS5A), dirigidos a múltiples etapas del ciclo de vida del virus del HCV.

Glecaprevir: Glecaprevir es un inhibidor pan-genotípico de la proteasa NS3/4A del HCV, que es necesaria para la escisión proteolítica de la poliproteína codificada por el HCV (en formas maduras de las proteínas NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B) y es esencial para la replicación viral.

Pibrentasvir: Pibrentasvir es un inhibidor pan-genotípico del NS5A del HCV, que es esencial para la replicación del ARN viral y el montaje de los viriones. El mecanismo de acción de pibrentasvir se ha caracterizado basándose en la actividad antiviral del cultivo celular y estudios de mapeo de resistencia a drogas.

Actividad antiviral

Los valores EC₅₀ de glecaprevir y pibrentasvir frente a replicones quiméricos o de longitud completa que codifican NS3 o NS5A de cepas de laboratorio se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1. Actividad de glecaprevir y pibrentasvir frente a líneas celulares de replicones de genotipos 1-6 de HCV

| Subtipo de HCV | Glecaprevir EC ₅₀ , nM | Pibrentasvir EC ₅₀ , nM |
|----------------|-----------------------------------|------------------------------------|
| 1 ^a | 0,85 | 0,0018 |
| 1b | 0,94 | 0,0043 |
| 2 ^a | 2,2 | 0,0023 |
| 2b | 4,6 | 0,0019 |
| 3 ^a | 1,9 | 0,0021 |

Farm. Nicolas Ferrari
Co-Director Técnico - Apoderado
AbbVie S.A.

Farm. María Alejandra Blang
Directora Técnica
AbbVie S.A.

| | | |
|----|------|--------|
| 4ª | 2,8 | 0,0019 |
| 5ª | NA | 0,0014 |
| 6ª | 0,86 | 0,0028 |

NA = no disponible

La actividad *in vitro* de glecaprevir se estudió también en un ensayo bioquímico, con valores IC₅₀ similarmente bajos a través de genotipos. Los valores EC₅₀ de glecaprevir y pibrentasvir frente a los replicones quiméricos que codifican NS3 o NS5A de aislados clínicos se presentan en la Tabla 2.

Tabla 2. Actividad de glecaprevir y pibrentasvir frente a replicones transitorios que contienen NS3 o NS5A de aislados clínicos de genotipos 1-6 de HCV

| Subtipo de HCV | Glecaprevir | | Pibrentasvir | |
|----------------|-----------------------------|---------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------|
| | Número de aislados clínicos | EC ₅₀ promedio, nM (rango) | Número de aislados clínicos | EC ₅₀ promedio, nM (rango) |
| 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 | NA | NA | 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 | NA | NA | 3 | 0,0007 (0,0006 – 0,0010) |
| 6e | NA | NA | 1 | 0,0008 |
| 6p | NA | NA | 1 | 0,0005 |

NA = no disponible

Resistencia

En cultivo celular: Las sustituciones de aminoácidos en NS3 o NS5A seleccionadas en cultivo celular o importantes para la clase inhibidora se caracterizaron fenotípicamente en replicones.

Las sustituciones importantes para la clase de inhibidor de la proteasa del HCV en las posiciones 36, 43, 54, 55, 56, 155, 166 ó 170 en NS3 no tuvieron impacto sobre la actividad de glecaprevir. Las sustituciones en la posición 168 del aminoácido en NS3 no tuvieron impacto en el genotipo 2, mientras que algunas sustituciones en la posición 168 redujeron la susceptibilidad a glecaprevir hasta 55 veces (genotipos 1, 3, 4) o la susceptibilidad reducida en > 100 veces (genotipo 6). Algunas sustituciones en la posición 156 redujeron la susceptibilidad a glecaprevir (genotipos 1 a 4) en > 100 veces. Las sustituciones en la posición 80 del aminoácido no redujeron la susceptibilidad a glecaprevir excepto para Q80R en el genotipo 3a, que redujo la susceptibilidad a glecaprevir en 21 veces. Las sustituciones individuales importantes para la clase de inhibidor de NS5A en las posiciones 24, 28, 30, 31, 58, 92 ó 93 en NS5A en los genotipos 1 a 6 no tuvieron ningún impacto sobre la actividad de pibrentasvir. Específicamente en el genotipo 3a, A30K o Y93H no tuvieron impacto en la actividad de pibrentasvir. Algunas combinaciones de sustituciones en los genotipos 1a y 3a (incluyendo A30K+Y93H en el genotipo 3a) mostraron reducciones en la susceptibilidad a pibrentasvir.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Las propiedades farmacocinéticas de los componentes de Maviret se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3: Propiedades farmacocinéticas de los componentes de Maviret en sujetos sanos

| | Glecaprevir | Pibrentasvir |
|-----------|-------------|--------------|
| Absorción | | |

Farm. Nicolas Ferrari
Co-Director Técnico - Apoderado
AbbVie S.A.

Farm. M. Flaminio
Directora Técnica
AbbVie S.A.
Página 28 de 80

| | | |
|---|------------------------|-------------------------|
| T _{max} (h) ^a | 5,0 | 5,0 |
| Efecto de los alimentos (en relación al ayuno) ^b | ↑ 83-163% | ↑ 40-53% |
| Distribución | | |
| % unido a proteínas del plasma humano | 97,5 | >99,9 |
| Tasa sangre-plasma | 0,57 | 0,62 |
| Biotransformación | | |
| Metabolismo | secundario | Ninguno |
| Eliminación | | |
| Vía principal de eliminación | Excreción biliar | Excreción biliar |
| t _{1/2} (h) en estado estacionario | 6 - 9 | 23 – 29 |
| % de dosis excretada en orina ^c | 0,7 | 0 |
| % de dosis excretada en heces ^c | 92,1 ^d | 96,6 |
| Transporte | | |
| Sustrato del transportador | P-gp, BCRP y OATP1B1/3 | P-gp y BCRP no excluido |

a. T_{max} medio después de dosis únicas de glecaprevir y pibrentasvir en sujetos sanos.

b. Exposición sistémica media con alimentos altos o moderados en grasas.

c. Administración de dosis única de [¹⁴C] glecaprevir o [¹⁴C] pibrentasvir en estudios de balance de masa.

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

En los pacientes con infección por hepatitis C crónica sin cirrosis, después de 3 días de monoterapia tanto con glecaprevir 300 mg por día (N=6) como con pibrentasvir 120 mg por día (N=8) solo, los valores de la media geométrica de ABC₂₄ fueron 13600 ng·h/ml para glecaprevir y 459 ng·h/ml para pibrentasvir. La estimación de los parámetros farmacocinéticos usando modelos farmacocinéticos de población tiene incertidumbre inherente debido a la no linealidad de la dosis y a la interacción cruzada entre glecaprevir y pibrentasvir. Basado en los modelos farmacocinéticos de población para Maviret en pacientes con hepatitis C crónica, los valores de ABC₂₄ en estado estacionario para glecaprevir y pibrentasvir fueron 4800 y 1430 ng·h/ml en sujetos sin cirrosis (N=1804) y 10500 y 1530 ng·h/ml en sujetos con cirrosis (N=280), respectivamente. En relación a los sujetos sanos (N=230), las estimaciones poblacionales de ABC_{24, ss} fueron similares (10% de diferencia) para glecaprevir y 34% inferiores para pibrentasvir en pacientes infectados con HCV sin cirrosis.

Linealidad/sin linealidad

El ABC de glecaprevir aumentó en una forma más que proporcional a la dosis (1200 mg QD tuvo una exposición 60 veces mayor que 200 mg QD), lo que puede estar relacionado con la saturación de los portadores de captación y eflujo.

El ABC de pibrentasvir aumentó en una forma más que proporcional a la dosis a dosis de hasta 120 mg (más de 10 veces el aumento de la exposición a 120 mg QD en comparación con 30 mg QD), pero exhibió farmacocinética lineal en dosis ≥120 mg. El aumento de la exposición no lineal <120 mg puede estar relacionado con la saturación de los transportadores de eflujo.

La biodisponibilidad de pibrentasvir cuando se coadministra con glecaprevir es 3 veces la de pibrentasvir solo. Glecaprevir se ve afectado en menor medida por la co-administración con pibrentasvir.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Raza/etnicidad: No se requiere ajuste de la dosis de Maviret en función de la raza o la etnicidad.

Sexo/peso: No se requiere ajuste de la dosis de Maviret en función del sexo o el peso corporal.

Farm. Nicolás Ferrari
Co-Director Técnico - Apoderado
AbbVie S.A.

Farm. María Alejandra Blum
Directora Técnica
AbbVie S.A.

Pacientes Pediátricos: No se requiere un ajuste de la dosis de Maviret en adolescentes de 12 años o mayores. Las exposiciones a glecaprevir y pibrentasvir en adolescentes fueron comparables a las de los adultos de los estudios de fase 2/3. La farmacocinética de glecaprevir y pibrentasvir no se ha establecido en niños menores de 12 años.

Edad avanzada: No se requiere ajuste de la dosis de Maviret en pacientes de edad avanzada. El análisis farmacocinético poblacional en sujetos infectados por HCV mostró que dentro del rango de edad (12 a 88 años) analizado, la edad no tuvo un efecto clínicamente relevante en la exposición a glecaprevir o pibrentasvir.

Insuficiencia renal: Las ABCs de glecaprevir y pibrentasvir aumentaron $\leq 56\%$ en sujetos no infectados con HCV con insuficiencia renal leve, moderada, severa o en etapa terminal que no se sometieron a diálisis en comparación con sujetos con función renal normal. Las ABCs de glecaprevir y pibrentasvir fueron similares con y sin diálisis ($\leq 18\%$ de diferencia) en los sujetos dependientes de diálisis no infectados con HCV. En el análisis farmacocinético poblacional de sujetos infectados con HCV, se observaron ABCs 86% más altas para glecaprevir y 54% más altas para pibrentasvir para sujetos con insuficiencia renal terminal, con o sin diálisis, en comparación con sujetos con función renal normal. Pueden esperarse incrementos mayores cuando se considera la concentración no unida. En general, los cambios en las exposiciones de Maviret en los sujetos infectados por HCV con insuficiencia renal con o sin diálisis no fueron clínicamente significativos.

Insuficiencia hepática: A la dosis clínica, en comparación con los sujetos no infectados con HCV con función hepática normal, el ABC de glecaprevir fue 33% más alta en sujetos Child-Pugh A, 100% más alta en sujetos Child-Pugh B y aumentó a 11 veces en sujetos Child-Pugh C. El ABC de pibrentasvir fue similar en sujetos Child-Pugh A, 26% mayor en sujetos Child-Pugh B y 114% mayor en sujetos Child-Pugh C. Pueden esperarse incrementos mayores cuando se considera la concentración no unida. El análisis farmacocinético poblacional demostró que después de la administración de Maviret a sujetos infectados con HCV con cirrosis compensada, la exposición a glecaprevir era de aproximadamente 2 veces y la exposición a pibrentasvir era similar a los sujetos no cirróticos infectados con HCV. Se desconoce el mecanismo para las diferencias entre la exposición a glecaprevir en pacientes con hepatitis C crónica con o sin cirrosis.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con Maviret debe ser iniciado y monitoreado por un médico con experiencia en el manejo de pacientes con infección por HCV.

La dosis recomendada de Maviret en adultos y adolescentes a partir de los 12 años es de 300 mg/120 mg (tres comprimidos de 100 mg de glecaprevir/40 mg de pibrentasvir), administrados por vía oral, una vez al día, **al mismo tiempo junto** con los alimentos.

En la Tabla 4 y Tabla 5 se proporcionan las duraciones de tratamiento recomendadas para los pacientes infectados por el genotipo 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 del HCV con enfermedad hepática compensada (con o sin cirrosis).

Tabla 4. Duración recomendada del tratamiento con Maviret para pacientes sin tratamiento previo por HCV

| Genotipo HCV | Duración recomendada del tratamiento | |
|---------------|--------------------------------------|------------------------------------|
| | Sin cirrosis | Cirrosis Compensada (Child-Pugh A) |
| 1,2,3,4,5 o 6 | 8 semanas | 8 semanas |

Tabla 5: Duración recomendada para pacientes con tratamiento previo

Farm. Nicolás Ferrari
Co-Director Técnico - Apoderado
AbbVie S.A.

Farm. María Cecilia Basso
Directora Técnica
AbbVie S.A.
Página 30 de 80

| Genotipo HCV | Pacientes previamente tratados con un régimen conteniendo: | Duración recomendada del tratamiento | |
|--------------|--|--------------------------------------|------------------------------------|
| | | Sin cirrosis | Cirrosis Compensada (Child-Pugh A) |
| 1 | Un Inhibidor ¹ NS5A sin tratamiento previo con un inhibidor de proteasa (IP) NS3/4A | 16 semanas | 16 semanas |
| | Un IP ² NS3/4A sin tratamiento previo con un inhibidor NS5A | 12 semanas | 12 semanas |
| GT 1, 2, 4-6 | PRS ³ | 8 semanas | 12 semanas |
| GT 3 | PRS ³ | 16 semanas | 16 semanas |

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

Dosis olvidada: En caso de que se olvide de ingerir una dosis de Maviret, la dosis prescrita se puede ingerir dentro de las 18 horas posteriores al momento en que se supone que se debe ingerir. Si han transcurrido más de 18 horas desde que se ingirió Maviret, la dosis olvidada **no** debe ingerirse y el paciente debe ingerir la siguiente dosis según el esquema de dosificación habitual. Se debe indicar a los pacientes que no ingieran una dosis doble.

Si se producen vómitos dentro de las 3 horas de la dosificación, se debe ingerir una dosis adicional de Maviret. Si los vómitos ocurren a más de 3 horas después de la dosificación, no se necesita una dosis adicional de Maviret.

Edad avanzada: No se requiere ajuste de la dosis de Maviret en pacientes de edad avanzada (ver secciones Propiedades Farmacológicas).

Insuficiencia renal: No se requiere un ajuste de la dosis de Maviret en pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal, incluyendo pacientes en diálisis (ver secciones Propiedades Farmacológicas).

Insuficiencia hepática: No es necesario ajustar la dosis de Maviret en 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 severa (Child-Pugh C) (ver Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones Especiales de Uso; y Propiedades Farmacocinéticas).

Pacientes con trasplante de hígado o riñón: Maviret se puede usar durante 12 semanas en receptores de trasplante de hígado o riñón (ver Advertencias y Precauciones Especiales de Uso). Se debe considerar una duración de tratamiento de 16 semanas en pacientes infectados trasplantados para quienes una duración mayor de tratamiento está actualmente indicada que en pacientes no trasplantados.

Pacientes con co-infección por HIV-1: Siga las recomendaciones de dosificación de las Tablas 4 y 5. Para las recomendaciones de dosificación con agentes antivirales para el HIV, consulte la sección 4.5.

Población pediátrica: No se requiere un ajuste de la dosis de Maviret en adolescentes de 12 años y mayores (ver Propiedades Farmacológicas). La seguridad y eficacia de Maviret en niños y adolescentes menores de 12 años aún no se han establecido. No hay datos disponibles.

Farm. Nicolas Ferrari
Co-Director Técnico - Apoderado
AbbVie S.A.

Farm. María Inés Páez
Directora Técnica
AbbVie S.A.

Forma de administración

Para uso oral. Se debe instruir a los pacientes a tragar los comprimidos enteros con alimentos y no masticar, triturar o romper los comprimidos ya que pueden alterar la biodisponibilidad de los agentes (ver sección Propiedades Farmacocinéticas).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los principio activos o a cualquiera de los excipientes.

Pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C) (ver Posología y Forma de Administración, Advertencias y Precauciones Especiales de Uso; y Propiedades Farmacocinéticas).

Uso concomitante con productos que contienen atazanavir, atorvastatina, simvastatina, etexilato de dabigatrán, productos que contienen etinilestradiol, inductores potentes de P-gp y CYP3A (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, fenitoína y primidona) (Ver Interacciones Medicamentosas).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Reactivación del virus de la hepatitis B

Se han notificado casos de reactivación del virus de la hepatitis B (HBV), algunos de ellos fatales, durante o después del tratamiento con agentes antivirales de acción directa. El monitoreo del HBV debe realizarse en todos los pacientes antes del inicio del tratamiento. Los pacientes co-infectados con HBV/HCV están en riesgo de reactivación del HBV y, por lo tanto, deben ser monitoreados y manejados de acuerdo con los lineamientos clínicos vigentes.

Efectos potenciales de la eliminación del VHC por los antivirales de acción directa (DAA) (efecto terapéutico de clase)

Los pacientes pueden experimentar una mejoría de la función hepática con el tratamiento del VHC, lo que mejora el metabolismo de la glucosa en el hígado. En los pacientes diabéticos, esto podría conducir a un mejor control de la glucosa. Se han notificado casos raros de hipoglucemia sintomática con el uso de DAA para el VHC. Por lo tanto, se recomienda un control estricto de los niveles de glucosa en la sangre en pacientes diabéticos para determinar si se requiere un ajuste de la dosis de los medicamentos contra la diabetes.

Insuficiencia hepática

Maviret no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) y está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh C) (ver Posología y Forma de Administración, Contraindicaciones y Propiedades Farmacocinéticas).

Lactosa

Maviret contiene lactosa. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben ingerir este medicamento.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Riesgo de que Maviret afecte a otros medicamentos

Glecaprevir y pibrentasvir son inhibidores de la glicoproteína P (P-gp), proteína resistente al cáncer de mama (BCRP) y polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1/3. La co-administración con Maviret puede aumentar las concentraciones plasmáticas de medicamentos que son sustratos de P-gp (ej. etexilato de dabigatrán, digoxina), BCRP (ej. rosuvastatina) u OATP1B1/3 (ej. atorvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, simvastatina). Ver Tabla 6 para recomendaciones específicas sobre las interacciones con sustratos sensibles de P-gp, BCRP y OATP1B1/3. Para otros sustratos de P-gp, BCRP u OATP1B1/3, puede ser necesario ajustar la dosis.

Farm. Nicolás Ferrari
Co-Director Técnico - Apoderado
AbbVie S.A.

Farm. María Inés Páez
Directora Técnica
AbbVie S.A.
Página 32 de 80

Glecaprevir y pibrentasvir son inhibidores débiles del citocromo P450 (CYP) 3A y uridina glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1 *in vivo*. No se observaron aumentos clínicamente significativos de la exposición en los sustratos sensibles de CYP3A (midazolam, felodipina) o UGT1A1 (raltegravir) cuando se administraron con Maviret.

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

No se esperan inhibiciones significativas de CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A6, UGT1A9, UGT1A4, UGT2B7, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, MATE1 o MATE2K.

Pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K

Si Maviret es coadministrado con un antagonista de la vitamina K, se recomienda un estrecho monitoreo de los valores de la tasa normalizada internacional (INR). Esto es debido a que pueden ocurrir cambios en la función hepática con Maviret.

Riesgo de que otros medicamentos afecten a Maviret

Uso con inductores potentes de P-gp/CYP3A: Los medicamentos que son inductores potentes de P-gp y CYP3A (ej., rifampicina, carbamazepina, hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), fenobarbital, fenitoína y primidona) podrían disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de glecaprevir o pibrentasvir y podrían reducir el efecto terapéutico de Maviret o pérdida de la respuesta virológica. La co-administración de estos medicamentos con Maviret está contraindicada (ver Contraindicaciones).

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

Glecaprevir y pibrentasvir son sustratos de los transportadores de eflujo P-gp y/o BCRP. Glecaprevir es también un sustrato de los transportadores de captación hepática OATP1B1/3. La co-administración de Maviret con medicamentos que inhiben la P-gp y la BCRP (ej. ciclosporina, cobicistat, dronedarona, itraconazol, ketoconazol, ritonavir) puede disminuir la eliminación de glecaprevir y pibrentasvir y aumentar así la exposición de los antivirales al plasma. Los medicamentos que inhiben la OATP1B1/3 (ej. elvitegravir, ciclosporina, darunavir, lopinavir) aumentan las concentraciones sistémicas de glecaprevir.

Interacciones medicamentosas establecidas y otras potenciales

La Tabla 6 muestra el efecto de la relación media de los cuadrados mínimos (intervalo de confianza del 90%) sobre la concentración de Maviret y algunos medicamentos concomitantes comunes. La dirección de la flecha indica la dirección del cambio en las exposiciones (C_{max} , ABC y C_{min}) en glecaprevir, pibrentasvir y el medicamento co-administrado ↑ = aumento (más del 25%), ↓ = disminución (más del 20%), ↔ = sin cambios (igual o menor a 20% de disminución o 25% de aumento). Esta no es una lista exclusiva.

Tabla 6: Interacciones entre Maviret y otros medicamentos

| Medicamento por áreas terapéuticas/ posible mecanismo de interacción | Efecto sobre los niveles de medicamento | C_{max} | ABC | C_{min} | Comentarios clínicos |
|--|---|----------------------|-----------------------|-----------|---------------------------------|
| BLOQUEADORES DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II | | | | | |
| Losartán Dosis única de 50 mg | ↑ losartán | 2,51 (2,00, 3,15) | 1,56 (1,28, 1, 89) | -- | No se requiere ajuste de dosis. |
| | ↑ losartán ácido carboxílico | 2,18 (1,88, 2,53) | 1,14 (1,04, 1,25) | -- | |
| Valsartán Dosis única de 80 mg | ↑ valsartán | 1,36 (1,17, 1,58) | 1,31 (1,16, 1,49) | -- | No se requiere ajuste de dosis. |

Farm. Nicolás Ferrari
Co-Director Técnico - Apoderado
AbbVie S.A.

Farm. María Alejandra Blum
Directora Técnica
AbbVie S.A.

| | | | | | |
|--|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|--|
| (Inhibición de OATP1B1/3) | | | | | |
| ANTIARRITMICOS | | | | | |
| Digoxina Dosis única de 0,5 mg (Inhibición de P-gp) | ↑ digoxina | 1,72 (1,45, 2,04) | 1,48 (1,40, 1,57) | -- | Se recomienda precaución y monitoreo de la concentración terapéutica de digoxina. |
| ANTICOAGULANTES | | | | | |
| Etexilato de dabigatrán Dosis única de 150 mg (Inhibición de P-gp) | ↑ dabigatrán | 2,05 (1,72, 2,44) | 2,38 (2,11, 2,70) | -- | La co-administración está contraindicada (ver sección 4.3). |
| ANTICONVULSIVANTES | | | | | |
| Carbamazepina 200 mg dos veces al día (Inducción de P-gp/CYP3A) | ↓ glecaprevir | 0,33 (0,27, 0,41) | 0,34 (0,28, 0,40) | -- | La co-administración puede conducir a 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 estudiadas. Esperado: ↓ glecaprevir y ↓ pibrentasvir | | | | |
| ANTIMICOBACTERIALES | | | | | |
| Rifampicina Dosis única de 600 mg (Inhibición de OATP1B1/3) | ↑ glecaprevir | 6,52 (5,06, 8,41) | 8,55 (7,01, 10,4) | -- | La co-administración está contraindicada (ver sección 4.3). |
| | ↔ pibrentasvir | ↔ | ↔ | -- | |
| Rifampicina 600 mg una vez al día ^a (Inducción de P-gp/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) | -- | |
| PRODUCTOS QUE CONTIENEN 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 co-administración de Maviret con productos que contienen etinilestradiol está contraindicada debido al riesgo de aumento de la ALT (ver sección 4.3). No se requiere ajuste de la dosis con levonorgestrel, noretindrona o norgestimato como progestágeno anticonceptivo. |
| | ↑ 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) | |
| | | | | | |
| PRODUCTOS HERBARIOS | | | | | |
| Hierba de Juan (<i>Hypericum perforatum</i>) (Inducción de P-gp/CYP3A) | No estudiada. Esperado: ↓ glecaprevir y ↓ pibrentasvir | | | | La co-administración puede conducir a reducir el efecto terapéutico de Maviret y está contraindicada (ver sección 4.3) |
| AGENTES ANTIVIRALES PARA HIV | | | | | |
| 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 co-administración con atazanavir está contraindicada debido al riesgo de aumento 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) | |

Farm. Nicolas Ferrari
Co-Director Técnico - Apoderado
AbbVie S.A.

Farm. María Alejandra Blasco
Directora Técnica
AbbVie S.A.

| | | | | | |
|--|---|----------------------|----------------------|----------------------|--|
| | ↔ pibrentasvir | ↔ | ↔ | 1,66 (1,25, 2,21) | recomendada. |
| 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 coadministración con efavirenz puede conducir a reducir el efecto terapéutico de Maviret y no se recomienda. No se esperan interacciones clínicamente significativas con tenofovir disoproxil fumarato. |
| | El efecto del efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato sobre glecaprevir y pibrentasvir no se cuantificó directamente en este estudio, pero las exposiciones de glecaprevir y pibrentasvir fueron significativamente más bajas que los controles históricos. | | | | |
| Elvitegravir/cobicistat/emtricitabina /tenofovir alafenamida (Inhibición de P-gp, BCRP y OATP por cobicistat, inhibición de OATP por elvitegravir) | ↔ tenofovir | ↔ | ↔ | ↔ | No se requiere ajuste de 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 una vez 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 co-administración. |
| | ↑ 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 se requiere ajuste de dosis. |
| AGENTES ANTIVIRALES PARA HCV | | | | | |
| Sofosbuvir Dosis única de 400 mg (Inhibición de P-gp/BCRP) | ↑ sofosbuvir | 1,66 (1,23, 2,22) | 2,25 (1,86, 2,72) | -- | No se requiere ajuste de 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, P-gp, BCRP, CYP3A) | ↑ atorvastatina | 22,0 (16,4, 29,5) | 8,28 (6,06, 11,3) | -- | La co-administración con atorvastatina y simvastatina está contraindicada (ver sección 4.3). |
| Simvastatina 5 mg una vez al día (Inhibición de OATP1B1/3, P-gp, 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, P-gp, BCRP) | ↑ lovastatina | ↔ | 1,70 (1,40, 2,06) | -- | No se recomienda la co-administración. Si se usa, la lovastatina no debe exceder una dosis de 20 mg/día y los pacientes deben ser monitoreados. |
| | ↑ 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 de 20 mg por día y la dosis de rosuvastatina no debe exceder de 5 mg por 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 estudiadas. Esperado: ↑ fluvastatina y ↑ pitavastatina | | | | Las interacciones con fluvastatina y |

| | | | | | | |
|--|----------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|---|--|
| | | | | | pitavastatina son probables y se recomienda precaución durante la combinación. Una dosis baja de la estatina se recomienda en el inicio del tratamiento con DAA. | |
| INMUNOSUPRESORES | | | | | | |
| Ciclosporina Dosis única de 100 mg | ↑ glecaprevir ^c | 1,30 (0,95, 1,78) | 1,37 (1,13, 1,66) | 1,34 (1,12, 1,60) | Maviret no está recomendado para el uso en pacientes que requieren dosis estables de ciclosporina >100 mg por día. | |
| | ↑ pibrentasvir | ↔ | ↔ | 1,26 (1,15, 1,37) | | |
| Ciclosporina Dosis única de 400 mg | ↑ glecaprevir | 4,51 (3,63, 6,05) | 5,08 (4,11, 6,29) | -- | | |
| | ↑ pibrentasvir | ↔ | 1,93 (1,78, 2,09) | -- | | |
| Tacrolimus Dosis única de 1 mg (Inhibición de CYP3A4 y P-gp) | ↑ tacrolimus | 1,50 (1,24, 1,82) | 1,45 (1,24, 1,70) | -- | | La combinación de Maviret con tacrolimus debe usarse con precaución. Se espera un aumento de la exposición al tacrolimus. Por lo tanto, se recomienda una monitorización terapéutica del tacrolimus y un ajuste, en consecuencia, de la dosis de tacrolimus. |
| | ↔ glecaprevir | ↔ | ↔ | ↔ | | |
| | ↔ pibrentasvir | ↔ | ↔ | ↔ | | |
| INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES | | | | | | |
| Omeprazol 20 mg una vez al día (Aumento del valor del pH gástrico) | ↓ glecaprevir | 0,78 (0,60, 1,00) | 0,71 (0,58, 0,86) | -- | La co-administración de Maviret con omeprazol 40 mg una vez al día puede conducir a reducir el efecto terapéutico y no es recomendable. | |
| | ↔ 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 tarde 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 estudiados. | | | | Se recomienda el monitoreo cercano de la INR con todos los antagonistas de la vitamina K. Esto se debe a cambios en la función hepática durante el tratamiento con Maviret. | |

DAA=antiviral de acción directa

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

b. Se informa sobre el efecto de atazanavir y ritonavir en la primera dosis de glecaprevir y pibrentasvir.

c. Los receptores de trasplante infectados con HCV que recibieron dosis de ciclosporina de 100 mg o menos por día tenían concentraciones de glecaprevir 2 a 4 veces más altas que aquéllos que no recibieron ciclosporina.

Farm. Nicolas Ferrari
Co-Director Técnico - Apoderado
AbbVie S.A.

Farm. María Alejandra Blanc
Directora Técnica
AbbVie S.A.

Se realizaron estudios adicionales de interacciones medicamentosas con los siguientes medicamentos y no mostraron interacciones clínicamente significativas con Maviret: abacavir, amlodipina, buprenorfina, cafeína, dextrometorfano, dolutegravir, emtricitabina, felodipina, lamivudina, lamotrigina, metadona, midazolam, naloxona, noretindrona u otros anticonceptivos sólo de progestina, rilpivirina, tenofovir alafenamida y tolbutamida.

FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo: Sobre el uso de glecaprevir o pibrentasvir en mujeres embarazadas prácticamente no hay datos o la cantidad es limitada (menos de 300 resultados de embarazos).

Los estudios en ratas/ratones con glecaprevir o pibrentasvir no indican efectos dañinos directos o indirectos con respecto a la toxicidad reproductiva. Se ha observado toxicidad materna asociada a la pérdida embriofetal en conejos con glecaprevir, lo que impidió la evaluación de glecaprevir en exposiciones clínicas en esta especie. Como medida de precaución, no se recomienda el uso de Maviret durante el embarazo.

Lactancia: Se desconoce si glecaprevir o pibrentasvir se excretan en la leche humana. Los datos farmacocinéticos disponibles en animales han mostrado la excreción de glecaprevir y pibrentasvir en la leche. No se puede excluir un riesgo para el lactante. Debe tomarse una decisión sobre si suspender la lactancia materna o suspender o abstenerse de la terapia con Maviret teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia materna para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

Fertilidad: No se dispone de datos en humanos sobre el efecto de glecaprevir y/o pibrentasvir sobre la fertilidad. Los estudios en animales no indican efectos nocivos de glecaprevir o pibrentasvir sobre la fertilidad en exposiciones superiores a las exposiciones en seres humanos a la dosis recomendada.

EFFECTOS SOBRE USAR MAQUINARIA

Maviret no tiene o su influencia es nula sobre la capacidad de conducir y usar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad: La evaluación de la seguridad de Maviret en sujetos tratados durante 8, 12 ó 16 semanas con enfermedad hepática compensada (con o sin cirrosis) se basó en estudios de Fase 2 y 3 que evaluaron aproximadamente a 2300 sujetos adultos. Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia ≥ 10%) fueron cefalea y fatiga. Menos del 0,1% de los sujetos tratados con Maviret presentaron reacciones adversas serias (ataque isquémico transitorio). La proporción de sujetos tratados con Maviret que interrumpieron permanentemente el tratamiento debido a reacciones adversas fue del 0,1%. El tipo y la severidad de las reacciones adversas en sujetos con cirrosis fueron en general comparables a las observadas en sujetos sin cirrosis.

Reacciones adversas en pacientes adultos HCV-HIV-1 coinfectados: El perfil de seguridad en pacientes HCV/HIV-1 coinfectados (ENDURANCE-1 y EXPEDITION-2 fue comparable al observado en pacientes HCV mono infectados.

Reacciones adversas en pacientes adultos con Trasplante Hepatico o Renal: La seguridad de Maviret fue evaluada en 100 pacientes post trasplante hepático o renal con genotipos 1, 2, 3, 4 ó 6 con infección HCV crónica sin cirrosis (MAGELLAN-2). El perfil de seguridad en receptores de trasplante fue comparable al observado en los pacientes en los estudios de fase 2 y 3. Las reacciones adversas observadas en rango mayor o igual al 5% de los sujetos recibiendo MAVIRET por 12 semanas fueron cefalea (17%), fatiga (16%), náuseas (8%) y prurito (7%). En pacientes tratados con Maviret quienes reportaron una reacción adversa, el 81% tenía reacciones adversas de moderada severidad. El 2% de los pacientes experimentaron una reacción adversa seria y ningún paciente discontinuo permanentemente el tratamiento debido a reacciones adversas.

Farm. Nicolas Ferrari
Co-Director Técnico - Apoderado
AbbVie S.A.

Farm. Mariana Pizarro
Directora Técnica
AbbVie S.A.
Página 37 de 80

Reacciones adversas en Adolescentes: La seguridad de Maviret en adolescentes esta basada en la información del estudio clínico Fase2/3 abierto que incluyo 47 pacientes a partir de los 12 años hasta los 18 años tratados con Maviret durante 8 a 16 semanas (Estudio DORA-Parte1). Las reacciones adversas observadas fueron comparables con aquellas observadas en estudios clínicos de Maviret en adultos.

Resumen tabulado de reacciones adversas: Se identificaron las siguientes reacciones adversas en los pacientes tratados con Maviret. Las reacciones adversas se enumeran a continuación según clasificación por órganos y sistemas y frecuencia. Las frecuencias se definen como sigue: muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), no comunes ($\geq 1/1000$ a $<1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1000$) o muy raras ($<1/10.000$).

Tabla 7: Reacciones adversas identificadas con Maviret

| Frecuencia | Reacciones adversas |
|--|---------------------|
| <i>Trastornos del sistema nervioso</i> | |
| Muy comunes | cefalea |
| <i>Trastornos gastrointestinales</i> | |
| Comunes | diarrea, náuseas |
| <i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i> | |
| Muy comunes | fatiga |
| Comunes | Astenia |

Descripción de reacciones adversas seleccionadas: Reacciones adversas en sujetos adultos con insuficiencia renal severa, incluidos los sujetos sometidos a diálisis

Se evaluó la seguridad de Maviret en sujetos con enfermedad renal crónica (estadio 4 o estadio 5 incluidos los sujetos en diálisis) y los genotipos 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 de infección crónica por HCV con enfermedad hepática compensada (con o sin cirrosis) en 104 sujetos. Las reacciones adversas más comunes en sujetos con insuficiencia renal severa fueron prurito (17%) y fatiga (12%).

Aumentos de la bilirrubina sérica: Se observaron aumentos en la bilirrubina total de al menos 2x del límite superior normal (ULN) en 1% de los sujetos relacionados con la inhibición mediada por glecaprevir de los transportadores de bilirrubina y el metabolismo. Los aumentos de la bilirrubina fueron asintomáticos, transitorios y típicamente ocurrieron temprano durante el tratamiento. Los aumentos de la bilirrubina fueron predominantemente indirectos y no asociados con aumentos de ALT.

Experiencia posterior a la Comercialización:

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de Glecaprevir/pibrentasvir. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Desorden del Sistema Inmune: Angioedema

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Prurito

SOBREDOSIFICACIÓN

Las dosis más altas documentadas administradas a voluntarios sanos fueron 1200 mg una vez al día durante 7 días para glecaprevir y 600 mg una vez al día durante 10 días para pibrentasvir. Se observaron aumentos de ALT sérica asintomáticos ($> 5x$ ULN) en 1 de cada 70 sujetos sanos después de múltiples dosis de glecaprevir (700 mg u 800 mg) una vez al día durante ≥ 7 días. En caso de sobredosis, se debe supervisar al paciente para detectar signos y síntomas de

Farm. Nicolas Ferrari
Co-Director Técnico - Apoderado
AbbVie S.A.

Farm. María Alejandra Pizarro
Directora Técnica
AbbVie S.A.
Página 38 de 80

toxicidad (VER Recciones Adversas). Se debe instituir inmediatamente un tratamiento sintomático apropiado. Glecaprevir y Pibrentasvir no se eliminan de manera significativa mediante hemodiálisis.

CONSERVACIÓN

Almacenar a temperatura ambiente hasta 30 °C.

PRESENTACIONES

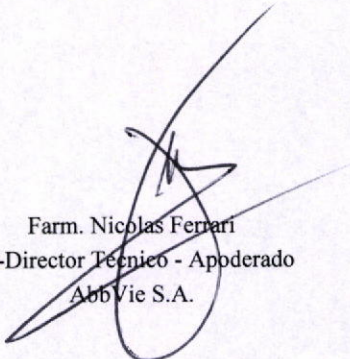
Caja mensual contiene 84 comprimidos recubiertos (son 4 cajas semanales, cada una contiene 21 comprimidos recubiertos, en 7 blisters de 3 comprimidos recubiertos cada uno).

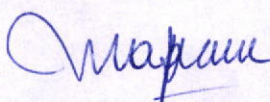
MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

AbbVie S.A., Ing. E. Butty 240, Piso 13 (C1001AFB), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. - Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 58618

Manufacturado por: Fournier Laboratories Ireland Limited, Cork, Irlanda. Acondicionador Primario: AbbVie Deutschland GmbH KG., Knollstraße 50, 67061 Ludwigshafen, Alemania. Acondicionador Secundario: Andreani Logística S.A., Villa de Mayo, Buenos Aires, Argentina Importado y distribuido por: Abbvie S.A. - Ing. E. Butty 240, Piso 13 (C1001AFB), Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Directora Técnica: María Alejandra Blanc, Farmacéutica

Fecha de última revisión: Octubre 2019


Farm. Nicolas Ferrari
Co-Director Técnico - Apoderado
AbbVie S.A.


Farm. MF 2010-005 P602-APN-DGA#ANMAT
Directora Técnica
AbbVie S.A.
Página 39 de 80



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-97972406 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 13 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.20 13:48:23 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.20 13:48:55 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

MAVIRET / GLECAPREVIR 100 mg y PIBRENTASVIR 40 mg comprimidos recubiertos

Lista 2625

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

- Conserve este prospecto. Puede que necesite leerlo nuevamente.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico y/o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted. No se lo pase a otras personas. El mismo puede perjudicarlos, aunque tengan los mismos síntomas que los suyos.
- Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte con su médico y/o farmacéutico. Esto incluye a cualquier efectos adverso no listado en este prospecto.

Qué es Maviret y para qué se usa?

Maviret es un medicamento antiviral usado para tratar a adultos y adolescentes de 12 años o mayores con hepatitis C a largo plazo ('crónica') (una enfermedad infecciosa que afecta al hígado, causada por el virus de la hepatitis C). Contiene los principios activos glecaprevir y pibrentasvir.

Maviret funciona haciendo que el virus de la hepatitis C deje de multiplicarse e infecte a nuevas células. Esto permite que la infección sea eliminada del cuerpo.

Qué necesita saber antes de tomar Maviret?

No tome Maviret si:

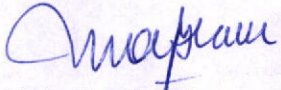
- es alérgico a glecaprevir, pibrentasvir o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- tiene problemas hepáticos severos además de hepatitis C.
- está tomando los siguientes medicamentos:
 - atazanavir (para infección por HIV)
 - atorvastatina o simvastatina (para reducir el colesterol en sangre)
 - carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona (normalmente usados para epilepsia)
 - etexilato de dabigatrán (para prevenir coágulos sanguíneos)
 - medicamentos que contienen etinilestradiol (como ser anticonceptivos, incluyendo anillos vaginales y comprimidos)
 - rifampicina (para infecciones)
 - hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), (medicamento herbario usado para la depresión leve).
 - antagonistas de vitamina K

No tome Maviret si cualquiera de los anteriores aplican para usted. Si no está seguro, hable con su médico o farmacéutico antes de tomar Maviret.

Advertencias y precauciones

Hable con su médico en los siguientes casos porque su médico puede querer comprobarlos más de cerca:

Farm. Nicolas Ferrari
Co-Director Técnico - Apoderado
AbbVie S.A.

Farm. 
Directora Técnica
AbbVie S.A.
Página 40 de 80

- tiene problemas hepáticos además de hepatitis C
 - tiene o tuvo infección con el virus de la hepatitis B
- tuvo un trasplante de hígado o riñón.

Análisis de sangre

Su médico analizará su sangre antes, durante y después de su tratamiento con Maviret. Esto es para que su médico pueda decidir si:

- usted debe tomar Maviret y, en su caso, por cuánto tiempo.
- su tratamiento ha funcionado y usted está libre del virus de la hepatitis C.

Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños y adolescentes menores de 18 años de edad. El uso de Maviret en niños y adolescentes aún no ha sido estudiado.

Otros medicamentos y Maviret

Informe a su médico y/o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar otros medicamentos.

Dígale a su médico y/o farmacéutico antes de tomar Maviret, si está tomando alguno de los medicamentos de la tabla siguiente. Es posible que el médico necesite cambiar la dosis de estos medicamentos.

| Medicamentos que usted debe informar a su médico antes de tomar Maviret | |
|---|--|
| Medicamento | Objetivo del medicamento |
| ciclosporina, tacrolimus | supresión del sistema inmunológico |
| darunavir, efavirenz, lopinavir, ritonavir | para infección por HIV |
| digoxina | para problemas cardíacos |
| fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina | para disminuir el colesterol en sangre |
| Omeprazol | para úlceras estomacales y otros problemas estomacales |
| warfarina y otros medicamentos similares* | para prevenir coágulos sanguíneos |

*Su médico puede necesitar que aumente la frecuencia de análisis de sangre para controlar si su sangre coagula bien.

Si alguna de las situaciones anteriores se aplica a usted (o no está seguro), hable con su médico y/o farmacéutico antes de tomar Maviret.

Embarazo y anticoncepción

No se conocen los efectos de Maviret durante el embarazo. Si está embarazada, cree que puede estar embarazada o planea tener un bebé, consulte con su médico antes de tomar este medicamento, ya que no se recomienda el uso de Maviret durante el embarazo. Los medicamentos anticonceptivos que contienen etinilestradiol no deben usarse en combinación con Maviret.

Lactancia materna

Hable con su médico antes de tomar Maviret si está amamantando. No se sabe si las dos drogas de Maviret pasan a la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

Maviret no debe afectar su capacidad de conducir o usar herramientas o máquinas.

Maviret contiene lactosa

Farm. Nicolas Ferrari
Co-Director Técnico - Apoderado
AbbVie S.A.

Farm. María Alejandra Bonicelli
Directora Técnica
AbbVie S.A.

Si su médico le ha dicho que tiene intolerancia a algunos azúcares, hable con su médico antes de tomar este medicamento.

Cómo tomar Maviret?

Tome este medicamento exactamente como su médico o farmacéutico le haya indicado. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico y/o farmacéutico. Su médico le dirá durante cuánto tiempo debe tomar Maviret.

Cuánto tomar?

La dosis recomendada es de tres comprimidos recubiertos de Maviret 100 mg/40 mg tomados juntos, una vez al día. Tres comprimidos recubiertos en un blister es la dosis diaria.

Cómo tomar?

- Tome los comprimidos recubiertos con los alimentos.
- Trague los comprimidos recubiertos enteros.
- No masticar, moler o romper los comprimidos recubiertos ya que puede afectar la cantidad de Maviret en su sangre.

Si está enfermo (vómitos) después de tomar Maviret puede afectar la cantidad de Maviret en su sangre. Esto puede hacer que Maviret no funcione tan bien.

- Si vomita a **menos de 3 horas** después de tomar Maviret, tome otra dosis.
- Si vomita a **más de 3 horas** después de tomar Maviret, no necesita tomar otra dosis hasta la siguiente dosis programada.

Si toma más Maviret de lo que debería

Si accidentalmente toma más de la dosis recomendada, comuníquese con su médico o acuda inmediatamente al hospital más cercano. Lleve el envase del medicamento con usted para que pueda mostrar al médico lo que ha tomado.

Ante la eventualidad de una sobredosis concurrir al Hospital más cercano o comunicarse las 24 horas del día en Argentina con los Centros de Toxicología:

- ▶ Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez – Ciudad de Buenos Aires Teléfono: (011) 4962-6666/2247
- ▶ Hospital A. Posadas – Ciudad de Buenos Aires – Teléfono: (011) 4654-6648 / 4658-7777
- ▶ Hospital de Niños Pedro Elizalde – Ciudad de Buenos Aires – Teléfono: (011) 4300-2115
- ▶ Hospital de Niños Sor María Ludovica – La Plata – Teléfono: (0221) 451-5555
- ▶ Sanatorio de Niños – Rosario – Teléfono: (0341)-448-0202
- ▶ Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

Si olvidó tomar Maviret?

Es importante no olvidar una dosis de este medicamento.

Si se olvida de una dosis, trate de recordar cuánto tiempo pasó desde que debería haber tomado por última vez Maviret:

- Si observa **que está dentro de las 18 horas** siguientes a la hora en que toma usualmente Maviret, tome la dosis lo antes posible. Luego tome la siguiente dosis en su horario habitual.
- Si observa **que está pasadas las 18 horas o más** después de la hora que tomó habitualmente Maviret, espere y

Farm. Nicolas Ferrari
Co-Director Técnico - Apoderado
AbbVie S.A.

Farm. M. 2019-09-16-024-APN-DGA#ANMAT
Directora Técnica
AbbVie S.A.
Página 42 de 80

tome la siguiente dosis a en su horario habitual. No tome una dosis doble (dos dosis demasiado cercanas).

Si tiene alguna duda sobre el uso de este medicamento, consulte a su médico y/o farmacéutico.

Posibles efectos secundarios

Al igual que todos los medicamentos puede producir efectos secundarios, aunque no todas las personas los sufren.

Informe a su médico y/o farmacéutico si nota cualquiera de los siguientes efectos secundarios:

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

- sensación de estar muy cansado (fatiga)
- dolor de cabeza

Comunes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- sensación de malestar (náuseas)
- diarrea
- sensación de debilidad o falta de energía (astenia)

Frecuencia Desconocida:

- hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta (angioedema).
- picazón (prurito)

Comunicación de efectos secundarios

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte con su médico y/o farmacéutico. Esto incluye a cualquier efectos adversos no listados en este prospecto. Mediante la comunicación de efectos secundarios usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

Cómo conservar Maviret?

No use este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase y el blister..

Almacenar a temperatura ambiente hasta 30 °C.

Contenido del envase e información adicional

Qué contiene Maviret?

- Los principios activos son glecaprevir y pibrentasvir. Cada comprimido contiene 100 mg de glecaprevir y 40 mg de pibrentasvir. Los otros ingredientes son: copovidona, vitamina E polietilenglicol succinato, sílice coloidal anhidro, monocaprilato de propilenglicol, croscarmelosa sódica, estearil fumarato de sodio, hipromelosa, lactosa monohidrato, dióxido de titanio, polietilenglicol 3350, óxido de hierro rojo.

Los comprimidos recubiertos de Maviret se envasan en blisters. Maviret está disponible en una caja mensual que contiene de 84 comprimidos recubiertos (son 4 cajas semanales, cada una contiene 21 comprimidos recubiertos, en 7 blisters de 3 comprimidos recubiertos cada uno).

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

AbbVie S.A., Ing. E. Butty 240, Piso 13 (C1001AFB), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

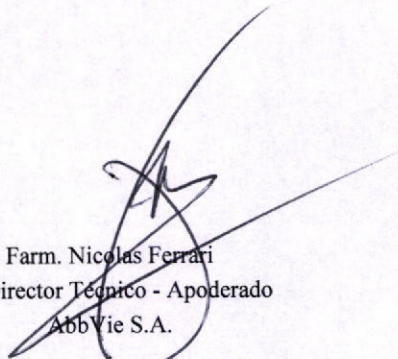
Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 58618

Farm. Nicolas Ferrari
Co-Director Técnico - Apoderado
AbbVie S.A.

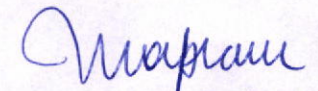
Farm. María Juana Piloni
Directora Técnica
AbbVie S.A.

Manufacturado por: Fournier Laboratories Ireland Limited, Cork, Irlanda. Acondicionador Primario: AbbVie Deutschland GmbH KG., Knollstraße 50, 67061 Ludwigshafen, Alemania. Acondicionador Secundario: Andreani Logística S.A., Villa de Mayo, Buenos Aires, Argentina Importado y distribuido por: Abbvie S.A. - Ing. E. Butty 240, Piso 13 (C1001AFB), Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Directora Técnica: María Alejandra Blanc, Farmacéutica

Fecha de última revisión: Octubre 2019



Farm. Nicolas Ferrari
Co-Director Técnico - Apoderado
Abbvie S.A.



Farm. María Alejandra Blanc
Directora Técnica
Abbvie S.A.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-97972406 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.20 13:49:13 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.20 13:49:45 -03:00