



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Disposición**

**Número:** DI-2018-505-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Viernes 19 de Enero de 2018

**Referencia:** 1-0047-2001-000230-17-4

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2001-000230-17-4 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones ABBVIE S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art. 4° de dicho Decreto).

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos (INAME), a través de sus áreas técnicas competentes, el que considera que el solicitante ha reunido las condiciones exigidas por la normativa vigente, contando con laboratorio propio de control de calidad y depósito, y que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos, de prospectos y de información para el paciente se consideran aceptables.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas competentes del INAME.

Que el Plan de Gestión de Riesgo, de acuerdo al documento PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION02.PDF / 0 - 05/12/2017 11:39:12 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION03.PDF / 0 - 05/12/2017 17:02:05 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION04.PDF / 0 - 05/12/2017 17:02:05 agregado por el recurrente, se encuentra aprobado

por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos mediante el expediente nro. 1-47-11710-17-6 .

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTICULO 1º: Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial MAVIRET y nombre/s genérico/s GLECAPREVIR - PIBRENTASVIR , la que será importada a la República Argentina, de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el certificado de inscripción, según lo solicitado por la firma ABBVIE S.A.

ARTICULO 2º: Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s, de prospecto/s y de información para el paciente que obran en los documentos denominados INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION03.PDF / 0 - 06/10/2017 15:08:18, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION03.PDF / 0 - 06/10/2017 15:08:18, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION01.PDF - 04/08/2017 16:00:18, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION02.PDF / 0 - 06/10/2017 15:08:18, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE TERCIARIO\_VERSION03.PDF / 0 - 06/10/2017 15:08:18.

ARTICULO 3º: En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 4º: Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción.

ARTICULO 5º: Establécese que la firma ABBVIE S.A. deberá cumplir con el informe periódico del Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos.

ARTICULO 6º: En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7º: La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º: Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº: 1-0047-2001-000230-17-4

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto  
Date: 2018.01.19 15:55:11 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale  
Administrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.01.19 15:55:17 -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 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).

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:

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

#### **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

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 sobredosificación 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 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)

#### **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.



# abbvie

## 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°

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

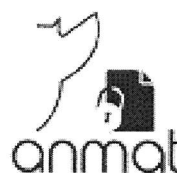
Fecha de última revisión: Julio 2017 - Aprobado por Disposición



anmat  
AbbVie S.A.  
CUIT 30712399623  
Directorio



anmat  
AbbVie S.A.  
CUIT 30712399623  
Asuntos Regulatorios



anmat

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



## **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.

## **INDICACIONES**

Maviret está indicado para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C (HCV) en adultos.

## **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 EC<sub>50</sub> 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 <sub>50</sub> , nM	Pibrentasvir EC <sub>50</sub> , 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	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 IC<sub>50</sub> similarmente bajos a través de genotipos. Los valores EC<sub>50</sub> 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 NSSA de aislados clínicos de genotipos 1-6 de HCVSubtipo de HCV**

	Glecaprevir		Pibrentasvir	
	Número de aislados clínicos	EC <sub>50</sub> promedio, nM (rango)	Número de aislados clínicos	EC <sub>50</sub> 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 NSSA 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 NSSA en las posiciones 24, 28, 30, 31, 58, 92 ó 93 en NSSA 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
<b>Absorción</b>		
T <sub>max</sub> (h) <sup>a</sup>	5,0	5,0
Efecto de los alimentos (en relación al ayuno) <sup>b</sup>	↑ 83-163%	↑ 40-53%
<b>Distribución</b>		
% unido a proteínas del plasma humano	97,5	>99,9
Tasa 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
% de dosis excretada en orina <sup>c</sup>	0,7	0
% de dosis excretada en heces <sup>c</sup>	92,1 <sup>d</sup>	96,6
<b>Transporte</b>		
Sustrato del transportador	P-gp, BCRP y OATP1B1/3	P-gp y BCRP no excluido

a. T<sub>max</sub> 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 [<sup>14</sup>C] glecaprevir o [<sup>14</sup>C] 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 ABC<sub>24</sub> 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 ABC<sub>24</sub> 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<sub>24, ss</sub> 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.

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 (18 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 ≤ 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 (≤ 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 es 300 mg/120 mg (tres comprimidos de 100 mg/40 mg), administrados por vía oral, una vez al día 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	Duración recomendada del tratamiento
----------	--------------------------------------



	Sin cirrosis	Cirrosis
Todos los genotipos de HCV	8 semanas	12 semanas

**Tabla 5: Duración recomendada del tratamiento con Maviret para los pacientes que tuvieron un tratamiento previo con peg-IFN + ribavirina +/- sofosbuvir o sofosbuvir + ribavirina**

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

Para los pacientes que no recibieron tratamiento previo con un inhibidor NS3/4A- y/o NSSA, ver Advertencias y Precauciones

**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:** Maviret se puede usar durante un mínimo de 12 semanas en receptores de trasplante de hígado (ver Advertencias y Precauciones Especiales de Uso). Se debe considerar una duración de tratamiento de 16 semanas en pacientes infectados con genotipo 3 que han sido tratados con peg-IFN + ribavirina +/- sofosbuvir, o sofosbuvir + ribavirina.

**Pacientes con co-infección por HIV-1:** Siga las recomendaciones de dosificación de las Tablas 1 y 2. Para las recomendaciones de dosificación con agentes antivirales para el HIV, consulte la sección 4.5.

**Población pediátrica:** La seguridad y eficacia de Maviret en niños y adolescentes menores de 18 años aún no se han establecido. No hay datos disponibles.

#### 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.

#### Pacientes con trasplante de hígado

La seguridad y eficacia de Maviret en pacientes que han recibido trasplante de hígado todavía no se han evaluado. El tratamiento con Maviret en esta población, de acuerdo con la posología recomendada (ver Posología y Forma de Administración), debe guiarse por una evaluación de los beneficios y riesgos potenciales para cada paciente individual.

#### 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).

#### Pacientes que fracasaron en un régimen previo que contenía un inhibidor NS5A- y/o un inhibidor NS3/4A

En el estudio MAGELLAN-1 se estudió a los pacientes infectados con genotipo 1 (y un número muy limitado de pacientes infectados con genotipo 4) con fracaso previo en regímenes que pueden conferir resistencia a glecaprevir/pibrentasvir. El riesgo de fracaso fue, como se esperaba, más alto para los expuestos a ambas clases. No se ha establecido un algoritmo de resistencia predictivo del riesgo de fracaso por la resistencia basal. La acumulación de doble resistencia de clase fue un hallazgo general para los pacientes que fracasaron al re-tratamiento con glecaprevir/pibrentasvir en MAGELLAN-1. No se dispone de datos de re-tratamiento para los pacientes infectados con los genotipos 2, 3, 5 ó 6.

Maviret no se recomienda para el re-tratamiento de pacientes con exposición previa a inhibidores NS3/4A y/o NS5A.

#### 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 3 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.

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

Como la función hepática puede cambiar durante el tratamiento con Maviret, se recomienda una estrecha vigilancia de los valores de la tasa normalizada internacional (INR).

#### 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
<b>BLOQUEADORES DE LOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II</b>					
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 (Inhibición de OATP1B1/3)	↑ valsartán	1,36 (1,17, 1,58)	1,31 (1,16, 1,49)	--	No se requiere ajuste de dosis.
<b>ANTIARRITMICOS</b>					
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.
<b>ANTICOAGULANTES</b>					
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).
<b>ANTICONVULSIVANTES</b>					
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				
<b>ANTIMICOBACTERIALES</b>					
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 <sup>a</sup> (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)	--	
<b>PRODUCTOS QUE CONTIENEN 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 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)	

<b>PRODUCTOS HERBARIOS</b>					
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)	
<b>AGENTES ANTIVIRALES PARA HIV</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 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)	La co-administración con darunavir no está recomendada.
	↔ 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 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.
<b>AGENTES ANTIVIRALES PARA HCV</b>					
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	↔	↔	↔	
<b>INHIBIDORES DE LA HMG-COA REDUCTASA</b>					
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	↑ pravastatina	2,23	2,30	--	Se recomienda

10 mg una vez al día (Inhibición de OATP1B1/3)		(1,87, 2,65)	(1,91, 2,76)		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.
<b>INMUNOSUPRESORES</b>					
Ciclosporina Dosis única de 100 mg	↑ glecaprevir <sup>c</sup>	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. Si la combinación es inevitable, se puede considerar el uso si el beneficio supera el riesgo con un seguimiento clínico cercano.
	↑ 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)	--	Si la combinación es inevitable, se puede considerar el uso si el beneficio supera el riesgo con un seguimiento clínico cercano.
	↑ 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	↔	↔	↔	
<b>INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES</b>					
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)	↓ 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 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 4 veces más altas que aquéllos que no recibieron ciclosporina.

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. Las reacciones adversas más frecuentes (incidencia  $\geq 10\%$ ) 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.

**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 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 1,3% 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. La hiperbilirrubinemia directa se informó en el 0,3% de los sujetos.

**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 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°

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: Agosto 2017 - *Aprobado por Disposición*



anmat  
AbbVie S.A.  
CUIT 30712399623  
Directorio



anmat  
AbbVie S.A.  
CUIT 30712399623  
Asuntos Regulatorios



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

abbvie

**PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO**

**MAVIRET**

**GLECAPREVIR 100 mg y PIBRENTASVIR 40 MG comprimidos recubiertos**

Vía oral

Venta Bajo receta Archivada

Lista 2625

Lote:

Fabricación:

Vencimiento:

  
anmat  
Abbvie S.A.  
CUIT 30712399623  
Asuntos Regulatorios

  
anmat  
BLANC Maria Alejandra  
CUIL 27180934540

  
anmat

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

abbvie

**PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO**

**MAVIRET**

**GLECAPREVIR 100 mg y PIBRENTASVIR 40 MG comprimidos recubiertos**

Vía oral

Venta Bajo receta Archivada

Caja Semanal (contiene 21 comprimidos recubiertos, en 7 blisters de 3 comprimidos recubiertos cada uno)

Lista 2625

Composición: Cada comprimido recubierto contiene: Glecaprevir 100 mg, Pibrentasvir 40 mg.

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.

Posología e indicación: Ver prospecto adjunto.

Contraindicaciones y advertencias: ver prospecto adjunto.

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

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.

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

Lote

Vencimiento

  
anmat  
AbbVie S.A.  
CUIT 30712399623  
Directorio

  
anmat  
AbbVie S.A.  
CUIT 30712399623  
Asuntos Regulatorios

  
anmat



## PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE TERCIARIO

**MAVIRET**

**GLECAPREVIR 100 mg y PIBRENTASVIR 40 MG comprimidos recubiertos**

Vía oral

Venta Bajo Receta Archivada

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).

Lista 2625

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.

Posología e indicación: Ver prospecto adjunto.

Contraindicaciones y advertencias: Ver prospecto adjunto.

Cada caja mensual contiene 84 comprimidos recubiertos (4 cajas semanales de 21 comprimidos recubiertos cada una)

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Conservación: Almacenar a temperatura ambiente hasta 30 °C.

Lote y Vencimiento

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

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.

abbvie

  
anmat  
AbbVie S.A.  
CUIT 30712399623  
Directorio

  
anmat  
AbbVie S.A.  
CUIT 30712399623  
Asuntos Regulatorios

  
anmat

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



23 de enero de 2018

**DISPOSICIÓN N° 505**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 58618**

**TROQUELES**

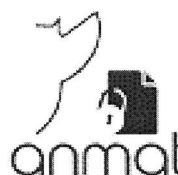
**EXPEDIENTE N° 1-0047-2001-000230-17-4**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

GLECAPREVIR 100 mg - PIBRENTASVIR 40 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

650642



**SORRENTINO LLADO Yamila**  
Ayelen  
CUIL 27319639956

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

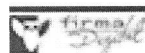
**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AA1), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 1



Buenos Aires, 19 DE ENERO DE 2018.-

**DISPOSICIÓN N° 505**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 58618**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Titular de especialidad medicinal: ABBVIE S.A.

Representante en el país: No corresponde.

N° de Legajo de la empresa: 7449

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: MAVIRET

Nombre Genérico (IFA/s): GLECAPREVIR - PIBRENTASVIR

Concentración: 100 mg - 40 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
--

GLECAPREVIR 100 mg - PIBRENTASVIR 40 mg
---

<b>Excipiente (s)</b>
-----------------------

PROPILENGLICOL MONOCAPRILATO 8 mg NÚCLEO 1
COPOVIDONA K 28 661 mg NÚCLEO 1
SUCCINATO DE D-ALFA TOCOFERILO POLIETILENGLICOL 1000 82 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL ANHIDRO 13,7 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 26,3 mg NÚCLEO 1
ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 4,7 mg NÚCLEO 1
HIPROMELOSA 9,55 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 7,29 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 3350 3,37 mg CUBIERTA 1
OXIDO FERRICO ROJO 0,01 mg CUBIERTA 1
LACTOSA MONOHIDRATO 7,87 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PE-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por envase secundario: CAJA SEMANAL (CONTIENE 21 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, EN 7 BLISTERS CON 3 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CADA UNO)

Presentaciones: 84

Período de vida útil: 30 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Conservación a temperatura ambiente: Hasta No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Código ATC: J05A

Acción terapéutica: Antiviral de acción directa.

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Maviret esta indicado para el tratamiento de la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) en adultos.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
FOURNIER LABORATORIES IRELAND LTD.	ANNGROVE, CARRIGTWOHILL	CO. CORK	IRLANDA (IRLANDA)

##### b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ABBVIE DEUTSCHLAND GMBH & CO. KG	KNOLLSTRASSE 50	LUDWIGSHAFEN	ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

##### c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Domicilio de la planta	Localidad	País
ABBVIE DEUTSCHLAND GMBH & CO. KG	KNOLLSTRASSE 50	LUDWIGSHAFEN	ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)
ANDREANI LOGÍSTICA S.A.	AV. GRAL. LEMOS 2851, VILLA DE MAYO	VILLA DE MAYO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

##### d)Control de calidad:

Razón Social	Número de Disposición autorizante	Domicilio de la planta	Localidad	País
--------------	-----------------------------------	------------------------	-----------	------

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
 Av. Belgrano 1480  
 (C1093AAP), CABA

**INAME**  
 Av. Caseros 2161  
 (C1264AAD), CABA

**INAL**  
 Estados Unidos 25  
 (C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
 Alsina 665/671  
 (C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
 Av. de Mayo 869  
 (C1084AAD), CABA

ABBVIE S.A.	7323/14	MANGRULLO 160	VILLA ADELINA - BUENOS AIRES	ARGENTINA
-------------	---------	---------------	---------------------------------------	-----------

País de elaboración: IRLANDA (IRLANDA) - ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

País de origen: IRLANDA (IRLANDA) - ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

País de procedencia del producto: ALEMANIA (REPÚBLICA FEDERAL DE ALEMANIA)

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2001-000230-17-4



CHIALE Carlos Alberto  
 CUIL 20120911113