

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Maviret 100 mg/40 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

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

Excipiente(s) con efecto conocido

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

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

La dosis recomendada de Maviret es de 300 mg/120 mg (tres comprimidos de 100 mg/40 mg) administrados por vía oral una vez al día junto con alimentos (ver sección 5.2).

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

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

Genotipo	Duración recomendada del tratamiento	
	Sin cirrosis	Con cirrosis
Todos los genotipos del VHC	8 semanas	12 semanas

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

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

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

Dosis omitidas

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

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

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

Pacientes con trasplante hepático

Es posible utilizar Maviret durante un mínimo de 12 semanas en receptores de un trasplante hepático (ver sección 4.4). Se debe considerar una duración del tratamiento de 16 semanas en los pacientes con infección por el VHC del genotipo 3 que hayan recibido tratamiento previo con pegINF + ribavirina ± sofosbuvir, o sofosbuvir + ribavirina.

Pacientes coinfectados por el VIH-1

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

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Maviret en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Para uso oral.

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

4.3 Contraindicaciones

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

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

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Reactivación del virus de la hepatitis B

Se han notificado casos de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), algunos de ellos con desenlace mortal, durante o después del tratamiento con antivirales de acción directa. Se debe hacer un análisis de detección del VHB a todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento. Los pacientes con infección concomitante por el VHB y el VHC están en riesgo de reactivación y, por tanto, deben ser vigilados y tratados de acuerdo con las directrices clínicas vigentes.

Pacientes con trasplante hepático

No se ha evaluado todavía la seguridad y eficacia de Maviret en pacientes que han recibido un trasplante hepático. En esta población, el tratamiento con Maviret conforme a la posología recomendada (ver sección 4.2) se debe basar en una evaluación de los posibles riesgos y beneficios para cada paciente concreto.

Insuficiencia hepática

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

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

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

Interacciones farmacológicas

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

Lactosa

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Posibilidad de que Maviret afecte a otros medicamentos

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

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

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

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

Pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K

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

Posibilidad de que otros medicamentos afecten a Maviret

Uso con inductores potentes de gp-P/CYP3A

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

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

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

Interacciones farmacológicas establecidas y otras posibles

En la Tabla 3 se presenta el cociente de las medias geométricas de mínimos cuadrados (intervalo de confianza del 90 %) del efecto sobre la concentración de Maviret y algunos medicamentos concomitantes frecuentes. La dirección de la flecha indica el sentido de la variación de la exposición ($C_{máx}$, AUC y $C_{mín}$) a glecaprevir, a pibrentasvir y al medicamento concomitante: ↑ = *incremento (superior al 25 %)*, ↓ = *disminución (superior al 20 %)*, ↔ = *variación nula (disminución inferior o igual al 20 % o incremento inferior o igual al 25 %)*. No se trata de una lista exclusiva.

Tabla 3: Interacciones entre Maviret y otros medicamentos

Medicamento por áreas terapéuticas/ posible mecanismo de interacción	Efecto sobre la concentración del medicamento	$C_{máx}$	AUC	$C_{mín}$	Comentarios clínicos
ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE LA ANGIOTENSINA-II					
Losartán 50 mg dosis única	↑ losartán	2,51 (2,00, 3,15)	1,56 (1,28, 1,89)	--	No es necesario ajustar la dosis.
	↑ ácido carboxílico de losartán	2,18 (1,88, 2,53)	1,14 (1,04, 1,25)	--	
Valsartán 80 mg dosis única (Inhibición de OATP1B1/3)	↑ valsartán	1,36 (1,17, 1,58)	1,31 (1,16, 1,49)	--	No es necesario ajustar la dosis.
ANTIARRÍTMICOS					
Digoxina 0,5 mg dosis única (Inhibición de gp-P)	↑ digoxina	1,72 (1,45, 2,04)	1,48 (1,40, 1,57)	--	Se recomienda proceder con precaución y vigilar la concentración terapéutica de digoxina.
ANTICOAGULANTES					
Dabigatrán etexilato 150 mg dosis única (Inhibición de gp-P)	↑ dabigatrán	2,05 (1,72, 2,44)	2,38 (2,11, 2,70)	--	La administración concomitante está contraindicada (ver sección 4.3).
ANTICONVULSIVOS					
Carbamazepina 200 mg dos veces al día (Inducción de gp-P/CYP3A)	↓ glecaprevir	0,33 (0,27, 0,41)	0,34 (0,28, 0,40)	--	La administración concomitante puede reducir el efecto terapéutico de Maviret y está contraindicada (ver sección 4.3).
	↓ pibrentasvir	0,50 (0,42, 0,59)	0,49 (0,43, 0,55)	--	
Fenitoína, fenobarbital, primidona	No estudiado. Esperado: ↓ glecaprevir y ↓ pibrentasvir				
ANTIMICOBACTERIANOS					
Rifampicina 600 mg dosis única (Inhibición de OATP1B1/3)	↑ glecaprevir	6,52 (5,06, 8,41)	8,55 (7,01, 10,4)	--	La administración concomitante está contraindicada (ver sección 4.3).
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Rifampicina 600 mg una vez al día ^a (Inducción de gp-P/BCRP/CYP3A)	↓ glecaprevir	0,14 (0,11, 0,19)	0,12 (0,09, 0,15)	--	
	↓ pibrentasvir	0,17 (0,14, 0,20)	0,13 (0,11, 0,15)	--	

MEDICAMENTOS CON ETINILESTRADIOL					
Etinilestradiol (EE)/norgestimato 35 µg/250 µg una vez al día	↑ EE	1,31 (1,24, 1,38)	1,28 (1,23, 1,32)	1,38 (1,25, 1,52)	La administración concomitante de Maviret con productos que contienen etinilestradiol está contraindicada debido al riesgo de elevaciones de la ALT (ver sección 4.3). No es necesario ajustar la dosis cuando se utilizan levonorgestrel, noretisterona o norgestimato como anticonceptivos gestagénicos.
	↑ norelgestromina	↔	1,44 (1,34, 1,54)	1,45 (1,33, 1,58)	
	↑ norgestrel	1,54 (1,34, 1,76)	1,63 (1,50, 1,76)	1,75 (1,62, 1,89)	
EE/levonorgestrel 20 µg/100 µg una vez al día	↑ EE	1,30 (1,18, 1,44)	1,40 (1,33, 1,48)	1,56 (1,41, 1,72)	
	↑ norgestrel	1,37 (1,23, 1,52)	1,68 (1,57, 1,80)	1,77 (1,58, 1,98)	
MEDICAMENTOS A BASE DE PLANTAS					
Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>) (Inducción de gp-P/CYP3A)	No estudiado. Esperado: ↓ glecaprevir y ↓ pibrentasvir				La administración concomitante puede reducir el efecto terapéutico de Maviret y está contraindicada (ver sección 4.3).
FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH					
Atazanavir + ritonavir 300/100 mg una vez al día ^b	↑ glecaprevir	≥ 4,06 (3,15, 5,23)	≥ 6,53 (5,24, 8,14)	≥ 14,3 (9,85, 20,7)	La administración concomitante con atazanavir está contraindicada debido al riesgo de elevaciones de la ALT (ver sección 4.3).
	↑ pibrentasvir	≥ 1,29 (1,15, 1,45)	≥ 1,64 (1,48, 1,82)	≥ 2,29 (1,95, 2,68)	
Darunavir + ritonavir 800/100 mg una vez al día	↑ glecaprevir	3,09 (2,26, 4,20)	4,97 (3,62, 6,84)	8,24 (4,40, 15,4)	No se recomienda la administración concomitante con darunavir.
	↔ pibrentasvir	↔	↔	1,66 (1,25, 2,21)	
Efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato 600/200/300 mg una vez al día	↑ tenofovir	↔	1,29 (1,23, 1,35)	1,38 (1,31, 1,46)	La administración concomitante con efavirenz puede reducir el efecto terapéutico de Maviret y no está recomendada. No se esperan interacciones de importancia clínica con tenofovir disoproxil fumarato.
	El efecto de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato sobre glecaprevir y pibrentasvir no se cuantificó directamente en este estudio, pero la exposición a glecaprevir y pibrentasvir fue significativamente menor que en los controles históricos.				
Elvitegravir /cobicistat/emtricitabina/tenofovir alafenamida (Inhibición de gp-P, BCRP y OATP por	↔ tenofovir	↔	↔	↔	No es necesario ajustar la dosis.
	↑ glecaprevir	2,50 (2,08, 3,00)	3,05 (2,55, 3,64)	4,58 (3,15, 6,65)	
	↑ pibrentasvir	↔	<u>1,57</u> (1,39, 1,76)	<u>1,89</u> (1,63, 2,19)	

cobicistat, inhibición de OATP por elvitegravir)					
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 administración concomitante.
	↑ pibrentasvir	1,40 (1,17, 1,67)	2,46 (2,07, 2,92)	5,24 (4,18, 6,58)	
Raltegravir 400 mg dos veces al día (Inhibición de UGT1A1)	↑ raltegravir	1,34 (0,89, 1,98)	1,47 (1,15, 1,87)	2,64 (1,42, 4,91)	No es necesario ajustar la dosis.
FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VHC					
Sofosbuvir 400 mg dosis única (Inhibición de gp- P/BCRP)	↑ sofosbuvir	1,66 (1,23, 2,22)	2,25 (1,86, 2,72)	--	No es necesario ajustar la dosis.
	↑ GS-331007	↔	↔	1,85 (1,67, 2,04)	
	↔ glecaprevir	↔	↔	↔	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	↔	
INHIBIDORES DE LA HMG-COA REDUCTASA					
Atorvastatina 10 mg una vez al día (Inhibición de OATP1B1/3, gp-P, BCRP, CYP3A)	↑ atorvastatina	22,0 (16,4, 29,5)	8,28 (6,06, 11,3)	--	La administración conjunta con atorvastatina y simvastatina está contraindicada (ver sección 4.3).
	↑ simvastatina	1,99 (1,60, 2,48)	2,32 (1,93, 2,79)	--	
Simvastatina 5 mg una vez al día (Inhibición de OATP1B1/3, gp-P, BCRP)	↑ ácido de simvastatina	10,7 (7,88, 14,6)	4,48 (3,11, 6,46)	--	
	↑ lovastatina	↔	1,70 (1,40, 2,06)	--	No se recomienda la administración concomitante. Si se utiliza, la dosis de lovastatina no debe sobrepasar los 20 mg/día y se debe supervisar a los pacientes.
Lovastatina 10 mg una vez al día (Inhibición de OATP1B1/3, gp-P, BCRP)	↑ ácido de lovastatina	5,73 (4,65, 7,07)	4,10 (3,45, 4,87)	--	
	Pravastatina 10 mg una vez al día (Inhibición de OATP1B1/3)	↑ pravastatina	2,23 (1,87, 2,65)	2,30 (1,91, 2,76)	--
Rosuvastatina 5 mg una vez al día (Inhibición de OATP1B1/3, BCRP)	↑ rosuvastatina	5,62 (4,80, 6,59)	2,15 (1,88, 2,46)	--	

Fluvastatina, pitavastatina	No estudiado. Esperado: ↑ fluvastatina y ↑ pitavastatina				Las interacciones con fluvastatina y pitavastatina son probables y se recomienda precaución durante la combinación. Se recomienda administrar una dosis baja de la estatina al inicio del tratamiento con AAD.
INMUNOSUPRESORES					
Ciclosporina 100 mg dosis única	↑ glecaprevir ^c	1,30 (0,95, 1,78)	1,37 (1,13, 1,66)	1,34 (1,12, 1,60)	No se recomienda el uso de Maviret en pacientes que necesitan dosis estables de ciclosporina > 100 mg/día. Si la combinación es inevitable, se puede considerar el uso si los beneficios son mayores que los riesgos y siempre bajo una estrecha supervisión clínica.
	↑ pibrentasvir	↔	↔	1,26 (1,15, 1,37)	
Ciclosporina 400 mg dosis única	↑ glecaprevir	4,51 (3,63, 6,05)	5,08 (4,11, 6,29)	--	
	↑ pibrentasvir	↔	1,93 (1,78, 2,09)	--	
Tacrolimus 1 mg dosis única (Inhibición de CYP3A4 y gp-P)	↑ tacrolimus	1,50 (1,24, 1,82)	1,45 (1,24, 1,70)	--	La combinación de Maviret con tacrolimus se debe emplear con precaución. Se espera un incremento de la exposición a tacrolimús. Por tanto, se recomienda la monitorización farmacoterapéutica de tacrolimús y el ajuste de la dosis en consecuencia.
	↔ glecaprevir	↔	↔	↔	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	↔	
INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES					
Omeprazol 20 mg una vez al día (Incremento del pH gástrico)	↓ glecaprevir	0,78 (0,60, 1,00)	0,71 (0,58, 0,86)	--	La administración concomitante de Maviret con omeprazol 40 mg una vez al día puede reducir el efecto terapéutico y no está recomendada.
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Omeprazol 40 mg una vez al día (1 hora antes del desayuno)	↓ glecaprevir	0,36 (0,21, 0,59)	0,49 (0,35, 0,68)	--	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	
Omeprazol 40 mg una vez al día (por la noche sin alimentos)	↓ glecaprevir	0,54 (0,44, 0,65)	0,51 (0,45, 0,59)	--	
	↔ pibrentasvir	↔	↔	--	

ANTAGONISTAS DE LA VITAMINA K		
Antagonistas de la vitamina K	No estudiado.	Se recomienda una estrecha supervisión del INR con todos los antagonistas de la vitamina K, debido a los cambios en el funcionamiento hepático durante el tratamiento con Maviret.

AAD = antivirales de acción directa.

- Efecto de rifampicina sobre glecaprevir y pibrentasvir 24 horas después de la última dosis de rifampicina.
- Se presenta el efecto de atazanavir y ritonavir sobre la primera dosis de glecaprevir y pibrentasvir.
- Los pacientes con infección por el VHC receptores de un trasplante a los que se administraba una dosis de ciclosporina de 100 mg o menos al día presentaron concentraciones de glecaprevir 4 veces superiores a las de los pacientes que no recibían ciclosporina.

Se efectuaron estudios adicionales de interacciones farmacológicas con los siguientes medicamentos y no se detectaron interacciones de importancia clínica con Maviret: abacavir, amlodipino, buprenorfina, cafeína, dextrometorfano, dolutegravir, emtricitabina, felodipino, lamivudina, lamotrigina, metadona, midazolam, naloxona, noretisterona u otros anticonceptivos gestagénicos, rilpivirina, tenofovir alafenamida y tolbutamida.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

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

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

Lactancia

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

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La evaluación de la seguridad de Maviret en los pacientes con enfermedad hepática compensada (con o sin cirrosis) tratados durante 8, 12 o 16 semanas se basó en estudios de fase II y III en los que participaron aproximadamente 2.300 pacientes. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (incidencia $\geq 10\%$) fueron cefalea y fatiga. Menos del 0,1 % de los pacientes tratados con Maviret presentaron reacciones adversas graves (accidente isquémico transitorio). La proporción de pacientes tratados con Maviret que interrumpieron de forma permanente el tratamiento debido a reacciones adversas fue del 0,1 %. El tipo y la intensidad de las reacciones adversas en los pacientes con cirrosis fueron, en general, similares a los de los pacientes sin cirrosis.

Tabla de reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas se identificaron en pacientes tratados con Maviret. A continuación se enumeran las reacciones adversas según el sistema de clasificación de órganos y por frecuencia. Las frecuencias se definen del siguiente modo: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) o muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 4: Reacciones adversas identificadas con Maviret

Frecuencia	Reacciones adversas
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	
Muy frecuentes	Cefalea
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	
Frecuentes	Diarrea, náuseas
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	
Muy frecuentes	Fatiga
Frecuentes	Astenia

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

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

Aumentos de la bilirrubina sérica

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antiviral de acción directa, código ATC: no se ha asignado aún

Mecanismo de acción

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

Glecaprevir

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

Pibrentasvir

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

Actividad antiviral

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

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

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

ND = no disponible

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

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

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

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

ND = no disponible

Resistencia

En cultivo celular

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

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

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

En estudios clínicos

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

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

De los 2 pacientes con infección por el genotipo 1 y fallo virológico, uno presentó sustituciones

surgidas durante el tratamiento, esto es, A156V en NS3 y Q30R/L31M/H58D en NS5A, y el otro paciente, Q30R/H58D (mientras que Y93N se detectó en la visita basal y postratamiento) en NS5A.

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

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

Estudios en pacientes con o sin cirrosis compensada que habían recibido previamente inhibidores de la proteasa NS3/4A y/o inhibidores de NS5A

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

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

Efecto de los polimorfismos aminoacídicos basales del VHC sobre la respuesta al tratamiento

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

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

Genotipo 3: En los pacientes que recibieron la pauta recomendada (n = 309), los polimorfismos basales en NS5A (Y93H incluido) o NS3 no tuvieron un impacto relevante sobre los resultados del tratamiento. Todos los pacientes (15/15) con Y93H y el 75 % de los pacientes (15/20) con A30K en NS5A en la visita basal alcanzaron la RVS12. La prevalencia general de A30K e Y93H en la visita basal fue del 6,5 % y del 4,9 %, respectivamente. La capacidad para evaluar el impacto de los polimorfismos basales en NS5A fue limitada en los pacientes no tratados previamente con cirrosis y en los pacientes tratados previamente, debido a la baja prevalencia de A30K (1,6 %, 2/128) o Y93H (3,9 %, 5/128).

Resistencia cruzada

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

Eficacia clínica y seguridad

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

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

Genotipo (GT)	Estudio clínico	Resumen del diseño del estudio
Pacientes TN y TE sin cirrosis		
GT1	ENDURANCE-1*	Maviret durante 8 semanas (n = 351) o 12 semanas (n = 352)
	SURVEYOR-1	Maviret durante 8 semanas (n = 34)
GT2	ENDURANCE-2	Maviret (n = 202) o placebo (n = 100) durante 12 semanas
	SURVEYOR-2	Maviret durante 8 semanas (n = 199) o 12 semanas (n = 25)
GT3	ENDURANCE-3	Maviret durante 8 semanas (n = 157) o 12 semanas (n = 233) Sofosbuvir + daclatasvir durante 12 semanas (n = 115)
	SURVEYOR-2	Maviret durante 8 semanas (TN solo, n = 29), 12 semanas (n = 76) o 16 semanas (TE solo, n = 22)
GT4, 5, 6	ENDURANCE-4	Maviret durante 12 semanas (n = 121)
	SURVEYOR-1	Maviret durante 12 semanas (n = 32)
	SURVEYOR-2	Maviret durante 8 semanas (n = 58)
Pacientes TN y TE con cirrosis		
GT1, 2, 4, 5, 6	EXPEDITION-1	Maviret durante 12 semanas (n = 146)
GT3	SURVEYOR-2	Maviret durante 12 semanas (TN solo, n = 64) o 16 semanas (TE solo, n = 51)
Pacientes con ERC en estadios 4 y 5 con o sin cirrosis		
GT1-6	EXPEDITION-4	Maviret durante 12 semanas (n = 104)
Pacientes tratados previamente con inhibidores de NS5A y/o IP con o sin cirrosis		
GT1, 4	MAGELLAN-1	Maviret durante 12 semanas (n = 66) o 16 semanas (n = 47)

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

* Incluidos 33 pacientes coinfectados por el VIH-1.

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

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

De los 2.256 pacientes tratados que padecían enfermedad hepática compensada (con o sin cirrosis), que no habían recibido tratamiento previo o habían recibido combinaciones de peginterferón, ribavirina y/o sofosbuvir, la mediana de edad fue de 54 años (intervalo: 19 a 88); el 72,7 % no había

recibido tratamiento anteriormente y el 27,3 % había recibido una combinación que contenía sofosbuvir, ribavirina y/o peginterferón; el 38,9 % tenía infección por el VHC del genotipo 1; el 21,1 %, del genotipo 2; el 28,5 %, del genotipo 3; el 7,9 %, del genotipo 4 y el 3,5 %, del genotipo 5-6; el 13,9 % tenía una edad \geq 65 años; el 54,8 % eran varones y el 5,5 %, de raza negra; el 12,5 % padecía cirrosis y el 4,6 %, insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal; el 20,3 % tenía un índice de masa corporal de al menos 30 kg/m²; la mediana del valor basal de ARN del VHC fue de 6,2 log₁₀ UI/ml.

Tabla 8: RVS12 en pacientes sin tratamiento previo y tratados previamente¹ con peginterferón, ribavirina y/o sofosbuvir con infección por el VHC de los genotipos 1, 2, 4, 5 y 6 que recibieron el tratamiento con la duración recomendada (datos agrupados de los estudios ENDURANCE-1, -2, -4, SURVEYOR-1, -2, y EXPEDITION-1 y -4)

	Genotipo 1 ²	Genotipo 2	Genotipo 4	Genotipo 5	Genotipo 6
RVS12 en pacientes sin cirrosis					
8 semanas	99,0 % (383/387)	98,0 % (193/197)	93,5 % (43/46)	100 % (2/2)	90,0 % (9/10)
Resultado en los pacientes sin RVS12					
FV durante el tratamiento	0,3 % (1/387)	0 % (0/197)	0 % (0/46)	0 % (0/2)	0 % (0/10)
Recidiva ³	0 % (0/384)	1,0 % (2/195)	0 % (0/45)	0 % (0/2)	0 % (0/10)
Otro ⁴	0,8 % (3/387)	1,0 % (2/197)	6,5 % (3/46)	0 % (0/2)	10 % (1/10)
RVS12 en pacientes con cirrosis					
12 semanas	97,0 % (98/101)	100 % (35/35)	100 % (20/20)	100 % (2/2)	100 % (7/7)
Resultado en los pacientes sin RVS12					
FV durante el tratamiento	0 % (0/101)	0 % (0/35)	0 % (0/20)	0 % (0/2)	0 % (0/7)
Recidiva ³	1,0 % (1/98)	0 % (0/35)	0 % (0/19)	0 % (0/2)	0 % (0/7)
Otro ⁴	2,0 % (2/101)	0 % (0/35)	0 % (0/20)	0 % (0/2)	0 % (0/7)

FV = fracaso virológico.

1. El porcentaje de pacientes tratados previamente con PRS (peginterferón/ribavirina/sofosbuvir) es del 35 %, 14 %, 23 %, 0 % y 18 % de los genotipos 1, 2, 4, 5 y 6, respectivamente. Ninguno de los pacientes con el GT5 había recibido previamente PRS y 3 pacientes con el GT6 lo habían recibido antes.
2. Incluidos 15 pacientes con coinfección por el VIH-1 (tratados durante 8 semanas).
3. Se define la recidiva como una cantidad de ARN del VHC \geq LIC tras la respuesta al final del tratamiento en los pacientes que lo completaron.
4. Incluidos los pacientes que interrumpieron la participación debido a acontecimientos adversos, a la pérdida para el seguimiento o a la retirada del estudio.

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

Pacientes con infección por el virus del genotipo 3

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

El estudio ENDURANCE-3 fue un estudio abierto, controlado con principio activo y parcialmente aleatorizado, en pacientes sin tratamiento previo. Los pacientes fueron aleatorizados (2:1) para recibir Maviret durante 12 semanas o la combinación de sofosbuvir y daclatasvir durante 12 semanas; posteriormente, en el estudio se incluyó un tercer grupo (no aleatorizado) con Maviret durante 8 semanas. El estudio SURVEYOR-2 parte 3 fue un estudio abierto en el que se aleatorizó a pacientes sin cirrosis tratados previamente para recibir tratamiento durante 12 o 16 semanas; además, en el estudio se evaluó la eficacia de Maviret en pacientes con cirrosis compensada e infección por el virus del genotipo 3 en dos grupos de tratamiento específicos, con una duración de 12 semanas (solo pacientes sin tratamiento previo) y de 16 semanas (solo pacientes tratados con anterioridad). De los pacientes tratados previamente, el 46 % (42/91) habían fracasado a una pauta previa que contenía sofosbuvir.

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

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

¹ Se define la recidiva como ARN del VHC \geq LIC tras tener respuesta al final del tratamiento en los pacientes que lo completaron.

² Incluidos los pacientes que interrumpieron la participación debido a acontecimientos adversos, a la pérdida del seguimiento o a la retirada del estudio.

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

Tabla 10: RVS12 en pacientes con infección por el virus del genotipo 3, con o sin cirrosis, que recibieron el tratamiento con la duración recomendada (SURVEYOR-2 parte 3)

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

¹ Se define la recidiva como ARN del VHC \geq LIC tras tener respuesta al final del tratamiento en los pacientes que lo completaron.

² Incluidos los pacientes que interrumpieron la participación debido a acontecimientos adversos, a la pérdida del seguimiento o a la retirada del estudio.

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

De los pacientes sin tratamiento previo o que habían sido tratados con combinaciones de peginterferón, ribavirina y/o sofosbuvir y que recibieron el tratamiento con la duración recomendada, el 97,4 % (1.102/1.131) alcanzó la RVS12 general (de ellos, el 97,5 % [274/281] de los pacientes con cirrosis compensada logró la RVS), mientras que el 0,3 % (3/1.131) presentó fallo virológico durante el tratamiento y el 1,0 % (11/1.111), una recidiva posterior al tratamiento.

Pacientes de edad avanzada

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

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con glecaprevir/pibrentasvir en uno o más grupos de la población pediátrica de 3 a 18 años de edad en el tratamiento de la hepatitis C crónica (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

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

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

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

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

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

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

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

Linealidad/No linealidad

El AUC de glecaprevir aumentó más que de forma proporcional al aumento de la dosis (1.200 mg al día dieron lugar a una exposición 60 veces mayor a la observada con 200 mg al día), lo cual podría estar relacionado con la saturación de los transportadores de captación y de salida.

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

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

Farmacocinética en poblaciones especiales

Raza/etnia

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

Sexo/peso

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

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis de Maviret a los pacientes de edad avanzada. El análisis de farmacocinética poblacional en pacientes con infección por el VHC mostró que, en el intervalo de edad (18 a 88 años) evaluado, la edad no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a glecaprevir ni a pibrentasvir.

Insuficiencia renal

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

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

Insuficiencia hepática

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

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

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

Cubierta pelicular

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

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

30 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

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

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

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Reino Unido

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1213/001

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

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

ANEXO II

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

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

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
ALEMANIA

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

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

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPS)

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

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

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

• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

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

Se debe presentar un PGR actualizado:

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

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

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

Descripción	Fecha límite
Estudio observacional post-autorización de seguridad (EPAS): Con el fin de evaluar las recidivas del carcinoma hepatocelular asociadas a Maviret, el TAC debe realizar un estudio prospectivo de la seguridad y presentar los resultados obtenidos, empleando para ello los datos de una cohorte constituida por un grupo bien definido de pacientes sobre la base de un protocolo acordado. El informe final del estudio se presentará:	2T de 2021

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa monohidrato. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

84 (4 × 21) comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Reino Unido

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1213/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

maviret

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA INTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

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

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

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

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa monohidrato. Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Comprimidos recubiertos con película

21 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía oral

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

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

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

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Reino Unido

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1213/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

maviret

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Maviret 100 mg/40 mg comprimidos
glecaprevir/pibrentasvir

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie Ltd

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

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

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

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

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

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Maviret y para qué se utiliza

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

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

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Maviret

No tome Maviret:

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

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

Advertencias y precauciones

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

- padece problemas de hígado distintos de la hepatitis C
 - padece o ha padecido anteriormente una infección por el virus de la hepatitis B
- ha recibido un trasplante hepático.

Análisis de sangre

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

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

Niños y adolescentes

Este medicamento no se debe administrar a niños y adolescentes menores de 18 años. No se ha estudiado todavía el uso de Maviret en niños y adolescentes.

Otros medicamentos y Maviret

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

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

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

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

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

Embarazo y anticoncepción

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

Lactancia

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

Conducción y uso de máquinas

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

Maviret contiene lactosa

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

3. Cómo tomar Maviret

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

Cantidad que debe tomar

La dosis recomendada es de tres comprimidos de Maviret 100mg/40mg tomados a la vez, una vez al día. La dosis diaria son los tres comprimidos de un blíster.

Forma de tomar el medicamento

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

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

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

Si toma más Maviret del que debe

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

Si olvidó tomar Maviret

Es importante no saltarse las dosis de este medicamento.

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

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

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

4. Posibles efectos adversos

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

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

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

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

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

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

Comunicación de efectos adversos

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

5. Conservación de Maviret

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

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja después de “CAD” y el blíster después de “EXP”.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Maviret

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

Aspecto del producto y contenido del envase

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

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

Titular de la autorización de comercialización

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Reino Unido

Responsable de la fabricación

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemania

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

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АБВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 430

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

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

España

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

France

AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska

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

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Malta

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

Nederland

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

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

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

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