

INFORMACIÓN PARA EL PRESCRIPTOR

ZEPATIER®

ELBASVIR/ GRAZOPRE VIR - 50 mg/ 100 mg

Comprimidos recubiertos – Vía oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA

Cada comprimido recubierto contiene: **Elbasvir 50 mg; Grazoprevir 100 mg**. Excipientes: Dióxido de silicio coloidal 5 mg; Croscarmelosa sódica 150 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 2910 175 mg; Lactosa monohidrato 71,24 mg; Estearato de magnesio 22,52 mg; Manitol 449,2 mg; Celulosa microcristalina 71,24 mg; Laurilsulfato de sodio 16,67 mg; Vitamina E TPGS 25 mg; Cloruro de sodio 150 mg; Copovidona 216,6 mg; Cera carnauba 0,039 mg; Opadry II Beige 39K170006 45,08 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

ZEPATIER es una combinación de dosis fija de elbasvir y grazoprevir, agentes antivirales de acción directa contra el virus de la hepatitis C. Código ATC: J05AP54 – Antivirales para uso sistémico, antivirales de acción directa, antivirales para el tratamiento de infecciones de VHC.

INDICACIONES

ZEPATIER (elbasvir/grazoprevir) está indicado para el tratamiento de la infección por hepatitis C crónica (HCC) de genotipos 1, 3, o 4 en adultos, de la siguiente manera:

Sin ribavirina:

- Pacientes naive (TN) con genotipo (GT) 1 o 4 o pacientes que hayan recidivado a un tratamiento previo (TE) con peginterferón alfa + ribavirina (PR) (12 semanas)
- Pacientes con genotipo 1 que hayan recidivado a un tratamiento previo con inhibidores de la proteasa (PI)/ peginterferón alfa + ribavirina (12 semanas)
- Pacientes naive con genotipo 1b, no cirróticos (8 semanas)
- Pacientes con GT1b, con fracaso virológico a un tratamiento previo con PR o PI/PR (12 semanas).

Con ribavirina:

- Pacientes con GT1a con fracaso virológico a tratamientos previos con PR o PI/PR (16 semanas)
- Pacientes con GT4 con fracaso virológico a tratamientos previos con PR (16 semanas).

Con sofosbuvir:

- Pacientes naive con GT3 (12 semanas).

(ver Posología y forma de administración)

Población geriátrica (> 65 años):

En los ensayos clínicos hubo una cantidad limitada de pacientes geriátricos (N= 187). No se observó ninguna diferencia general en la seguridad o la eficacia en dichos pacientes (ver Advertencias y precauciones, Poblaciones especiales).

Población pediátrica (< 18 años):

La seguridad y eficacia de ZEPATIER no se ha establecido en pacientes pediátricos menores de 18 años.

ACCIÓN Y FARMACOLOGÍA CLÍNICA**Mecanismo de acción**

Elbasvir es un inhibidor de NS5A del VHC, y grazoprevir es un inhibidor de la proteasa NS3/4A del VHC.

ZEPATIER es una combinación de dosis fija de elbasvir y grazoprevir que son agentes antivirales de acción directa contra el virus de la hepatitis C (ver Microbiología).

FarmacodinamiaElectrofisiología cardíaca

Se han llevado a cabo estudios exhaustivos sobre el intervalo QT para elbasvir y grazoprevir.

El efecto de elbasvir 700 mg sobre el intervalo QTc se evaluó en un ensayo exhaustivo sobre el intervalo QT, cruzado, randomizado, de dosis única, controlado con placebo y activo (moxifloxacina 400 mg), en 3 períodos, en 42 participantes sanos. A una concentración plasmática de 3 o 4 veces la concentración plasmática terapéutica, elbasvir no prolonga el intervalo QTc a un nivel de importancia clínica.

El efecto de grazoprevir 1600 mg sobre el intervalo QTc se evaluó en un ensayo exhaustivo sobre el intervalo QT, cruzado, randomizado, de dosis única, controlado con placebo y activo (moxifloxacina 400 mg), en 3 períodos, en 41 participantes sanos. A una concentración plasmática de 40 veces la concentración plasmática terapéutica, grazoprevir no prolonga el intervalo QTc a un nivel de relevancia clínica.

Farmacocinética

Tabla 1 - Resumen de los parámetros de farmacocinética de ZEPATIER en participantes no cirróticos, infectados por el VHC

	C_{max}	AUC_{0-24h}
Elbasvir		
Media geométrica en estado estable	137 nM	2180 nM•h
Grazoprevir		
Media geométrica en estado estable	220 nM	1860 nM•h

Las propiedades farmacocinéticas de elbasvir y grazoprevir han sido evaluadas en sujetos adultos no infectados por el VHC, e infectados por el VHC. La farmacocinética de elbasvir fue similar en participantes sanos y en participantes infectados por el VHC, y, aproximadamente, fue proporcional a la dosis en un rango de 5 a 100 mg una vez por día. Las exposiciones orales de grazoprevir son aproximadamente 2 veces mayores en sujetos infectados por el VHC respecto a sujetos sanos. La farmacocinética de grazoprevir aumentó en una modalidad mayor a la proporcional a la dosis en un rango de 10 a 800 mg una vez por día en sujetos infectados por el VHC. La coadministración de ribavirina o sofosbuvir con ZEPATIER no produjo ningún impacto clínicamente relevante en el AUC y la C_{max} en plasma de elbasvir y grazoprevir respecto a la administración de ZEPATIER solo. Luego de la administración diaria de ZEPATIER a sujetos infectados por el VHC, elbasvir y grazoprevir alcanzaron el estado estacionario dentro de aproximadamente 6 días.

Absorción:

Luego de la administración de ZEPATIER a sujetos infectados por el VHC, las concentraciones plasmáticas máximas de elbasvir tienen lugar a una mediana del T_{max} de 3 horas (rango 3 a 6 horas); las concentraciones plasmáticas máximas de grazoprevir tienen lugar a una mediana del T_{max} de 2 horas (rango 30 minutos a 3 horas). La biodisponibilidad absoluta estimada de elbasvir es del 32% y para el grazoprevir es de 10 a 40 %.

Efecto de los alimentos

Respecto a condiciones en ayunas, la administración de una dosis única de ZEPATIER con una comida de alto tenor graso (900 kcal, 500 kcal de la grasa) a sujetos sanos, produjo disminuciones en el AUC_{0-inf} y la C_{max} de elbasvir de aproximadamente 11% y 15%, respectivamente, e incrementos en el AUC_{0-inf} y la C_{max} de grazoprevir de aproximadamente 1,5 veces y 2,8 veces, respectivamente. Dichas diferencias en la exposición de elbasvir y grazoprevir no son clínicamente relevantes, por lo tanto, ZEPATIER se puede tomar en forma independiente de las comidas.

Distribución:

Elbasvir y grazoprevir se unen en forma extensa (>99,9% y 98,8%, respectivamente) a las proteínas plasmáticas humanas. Tanto elbasvir como grazoprevir se ligan a la albúmina sérica humana y a la glicoproteína ácida alfa-1. La unión a las proteínas plasmáticas no se ve alterada en forma significativa en pacientes con deterioro renal o hepático.

En estudios de distribución preclínicos, elbasvir se distribuyó en la mayoría de los tejidos, incluidos los del hígado, y grazoprevir se distribuyó predominantemente en el hígado.

Metabolismo:

Elbasvir y grazoprevir son eliminados parcialmente por metabolismo oxidativo, principalmente por CYP3A. No se detectaron metabolitos circulantes ni de elbasvir ni de grazoprevir en el plasma humano.

Eliminación:

La media geométrica de la vida media terminal aparente (coeficiente de variación de la media geométrica %) es aproximadamente de 24 (24%) horas a 50 mg de elbasvir y aproximadamente de 31 (34%) horas a 100 mg de grazoprevir en sujetos infectados por el VHC.

La vía principal de eliminación de elbasvir y grazoprevir es a través de la materia fecal con casi toda la dosis radiomarcada (> 90%) recuperada en materia fecal, respecto a <1% en orina.

Poblaciones especiales

Población pediátrica:

La farmacocinética de ZEPATIER en pacientes pediátricos de menos de 18 años no se ha establecido.

Población geriátrica:

En los análisis de farmacocinética de la población realizados, se estimó que los AUCs de elbasvir y grazoprevir son 16% y 45% más altos en participantes \geq 65 años, respecto a los participantes más jóvenes. No se recomienda realizar ajustes en la dosis de ZEPATIER basándose en la edad (ver Advertencias y precauciones, Poblaciones especiales).

Sexo:

En análisis de la farmacocinética de la población, se estimó que los AUCs de elbasvir y grazoprevir son 50% y 30% mayores, respectivamente, en mujeres que en hombres. No se recomienda realizar ajustes de la dosis basándose en el sexo.

Peso/IMC:

En análisis de la farmacocinética de la población, no hubo ningún efecto del peso sobre la farmacocinética de elbasvir. Se estima que el AUC de grazoprevir es 15% mayor en participantes de 53 kg en comparación a participantes de 77 kg. Dicho cambio no es clínicamente relevante para grazoprevir, por lo tanto no se recomienda realizar ajustes de la dosis de ZEPATIER basándose en el peso/IMC.

Raza/etnia:

En análisis de la farmacocinética de la población, se estimó que los AUCs de elbasvir y grazoprevir son 15% y 50% mayores, respectivamente, en asiáticos respecto a blancos. Los estimados de la farmacocinética de la población de exposición de elbasvir y grazoprevir fueron comparables entre blancos y negros/ afroamericanos. No se recomienda realizar ajustes de la dosis de ZEPATIER basándose en la raza/ etnia.

Insuficiencia hepática:

La farmacocinética de elbasvir y grazoprevir se evaluó en sujetos no infectados por el VHC con deterioro hepático leve (Categoría A de Child-Pugh [CP-A], puntaje de 5 a 6), deterioro hepático moderado (Categoría B de Child-Pugh [CP-B], puntaje de 7 a 9), y deterioro hepático grave (Categoría C de Child-Pugh [CP-C], puntaje de 10 a 15). Asimismo, la farmacocinética de elbasvir y grazoprevir también se evaluó en participantes infectados por el VHC con deterioro hepático leve (CP-A) o moderado (CP-B).

El AUC_{0-inf} de elbasvir disminuyó 40% en sujetos no infectados por el VHC con deterioro hepático leve, comparado con el de sujetos sanos equivalentes. El AUC_{0-24} en estado estacionario de grazoprevir aumentó 70% en sujetos no infectados

por el VHC con deterioro hepático leve, comparado con el de sujetos sanos equivalentes. Los análisis de la farmacocinética de la población de los sujetos infectados por el VHC en estudios Fase 2 y 3 demostraron que el AUC de elbasvir en estado estacionario fue similar en sujetos infectados por el VHC con deterioro hepático leve comparado con el de los sujetos sin deterioro hepático. En sujetos infectados por el VHC con cirrosis compensada, el AUC₀₋₂₄ en estado estacionario de grazoprevir aumentó 65% comparado con el de los sujetos infectados por el VHC, no cirróticos.

Comparado con los sujetos sanos equiparables, el AUC de elbasvir disminuyó 28% en participantes no infectados por el VHC con deterioro hepático moderado (CP-B). El AUC de elbasvir en estado estacionario fue similar en sujetos infectados por el VHC con deterioro hepático moderado comparado con el de sujetos sin deterioro hepático. El AUC₀₋₂₄ de grazoprevir en estado estacionario aumentó 5 veces en sujetos no infectados por el VHC con deterioro hepático moderado comparado con el de los sujetos sanos. ZEPATIER está contraindicado en sujetos infectados por el VHC con deterioro hepático moderado (C-P-B), debido a que se carece de experiencia de seguridad y eficacia clínicas en dicha población y al incremento previsto en la exposición de grazoprevir.

El AUC_{0-inf} de elbasvir disminuyó 12% en sujetos no infectados por el VHC con deterioro hepático grave (CP-C) comparado con el de sujetos sanos equiparables. El AUC₀₋₂₄ en estado estacionario de grazoprevir aumentó 12 veces en participantes no infectados por el VHC con deterioro hepático grave comparado con el de los sujetos sanos equiparables. ZEPATIER está contraindicado en sujetos infectados por el VHC con deterioro hepático grave (CP-C) en base al aumento significativo en la exposición a grazoprevir observada en sujetos no infectados por el VHC con deterioro hepático grave (ver Contraindicaciones; Advertencias y precauciones, Poblaciones especiales).

Insuficiencia renal:

La farmacocinética de elbasvir y grazoprevir se evaluó en sujetos no infectados por el VHC con deterioro renal grave (TFGe < 30 ml/min/1,73m²) con o sin hemodiálisis y también en sujetos infectados por el VHC con deterioro renal grave con o sin hemodiálisis. No se prevé que elbasvir ni grazoprevir se eliminen por diálisis peritoneal ya que ambos se unen en un alto grado a las proteínas.

Respecto a los sujetos no infectados por el VHC con función renal normal (TFGe >80 ml/min/1,73 m²), los valores del AUC de elbasvir y grazoprevir aumentaron 86% y 65%, respectivamente, en sujetos no infectados por el VHC con deterioro renal grave que no estaban sometidos a hemodiálisis. Respecto a los sujetos con función renal normal, los valores del AUC de elbasvir y grazoprevir no tuvieron cambios en sujetos no infectados por el VHC con deterioro renal grave dependientes de hemodiálisis. Elbasvir y grazoprevir se unen en un alto grado a las proteínas plasmáticas, y no son eliminados por la hemodiálisis. No se cuantificaron concentraciones de elbasvir en las muestras del dializado, en las cuales se recuperó menos de 0,5% de grazoprevir durante una sesión de hemodiálisis de 4 horas. No se prevé la eliminación de elbasvir o grazoprevir por diálisis peritoneal.

En el análisis de la farmacocinética de la población, el AUC de elbasvir fue 25% mayor en individuos dependientes de hemodiálisis, y 46% mayor en participantes no dependientes de hemodiálisis con deterioro renal grave comparado con el AUC de elbasvir en individuos sin deterioro renal grave. En el análisis de la farmacocinética de la población en individuos infectados por el VHC, el AUC de grazoprevir fue 10% mayor en individuos dependientes de hemodiálisis, y 40% mayor en participantes no dependientes de hemodiálisis con deterioro renal grave comparado con el AUC de grazoprevir en individuos sin deterioro renal grave.

En general, los cambios en la exposición de elbasvir y grazoprevir en individuos infectados por el VHC con deterioro renal sometidos o no a hemodiálisis no tienen relevancia clínica. (Ver Advertencias y precauciones, Poblaciones especiales).

MICROBIOLOGÍA

Mecanismo de acción

ZEPATIER combina dos agentes antivirales de acción directa con mecanismos de acción diferentes y perfiles de resistencia que no se superponen dirigidos al VHC en etapas múltiples en el ciclo de vida viral.

Elbasvir es un inhibidor de NS5A del VHC, elemento esencial para la replicación del ARN viral y ensamble de los viriones.

El mecanismo de acción de elbasvir ha sido caracterizado basándose en la actividad antiviral en cultivos celulares y en estudios de mapeo de resistencia al fármaco.

Grazoprevir es un inhibidor de la proteasa NS3/4A del VHC que es necesaria para la escisión proteolítica de la poliproteína codificada del VHC (en formas maduras de las proteínas NS3, NS4A, NS4B, NS5A, y NS5B) y es esencial para la replicación viral. En un estudio bioquímico, grazoprevir inhibió la actividad proteolítica de las enzimas proteasa NS3/4A recombinantes de los genotipos 1a, 1b, 3 y 4 del VHC con valores IC_{50} en el rango de 4 a 690 pM.

Actividad antiviral

En ensayos de replicón del VHC, los valores EC_{50} de elbasvir contra los replicones completos de los genotipos 1a, 1b, 3a, y 4, fueron 0,004 nM, 0,003 nM, 0,14 nM, y 0,0003 nM, respectivamente. La mediana de los valores de EC_{50} de elbasvir contra replicones quiméricos que codifican secuencias NS5A de aislamientos clínicos fueron 0,005 nM para el genotipo 1a (rango 0,003 - 0,009 nM; N=5), 0,009 nM para el genotipo 1b (rango 0,005 - 0,010 nM; N=5), 0,02 nM para el genotipo 3a (rango 0,01 - 0,33 nM; N=9), y 0,0007 nM para el genotipo 4 (rango 0,0002-34 nM; N=14).

En los ensayos de replicón del VHC, los valores EC_{50} de grazoprevir contra los replicones completos de los genotipos 1a, 1b, 3, y 4, fueron 0,4 nM, 0,5 nM, 35 nM, y 0,3 nM, respectivamente.

La mediana de los valores EC_{50} de grazoprevir contra replicones quiméricos que codifican secuencias NS3/4A de aislamientos clínicos fue 0,8 nM para el genotipo 1a (rango 0,4 - 5,1 nM; N=10), 0,3 nM para el genotipo 1b (rango 0,2 - 5,9 nM; N=9), 5,85 nM para el genotipo 3 (rango 2,1 - 7,6 nM; N=6), y 0,2 nM para el genotipo 4 (rango 0,11 - 0,33 nM; N=5).

La evaluación de elbasvir en combinación con grazoprevir, ribavirina, o sofosbuvir no mostró ningún efecto antagonista en la reducción de los niveles de ARN del VHC en células de replicón. La evaluación de elbasvir en combinación con ribavirina o sofosbuvir no mostró ningún efecto antagonista en la reducción de los niveles de ARN del VHC en células de replicón.

Resistencia

En cultivos celulares

Se seleccionaron replicones del VHC con susceptibilidad reducida a elbasvir y grazoprevir en cultivos celulares para los genotipos 1a, 1b, 3, y 4, lo cual resultó en el surgimiento de sustituciones de aminoácido asociadas a resistencia en NS5A o NS3, respectivamente. La mayoría de las sustituciones de aminoácidos en NS5A y NS3 seleccionadas en el cultivo celular o identificadas en los ensayos Fase 2b y 3 fueron caracterizadas genotípicamente en replicones de genotipos 1a,

1b, o 4. Las sustituciones de aminoácidos NS5A y NS3 se analizaron, ya sea en sistemas replicón estable o transitorio y en algunos casos en ambos sistemas. Se informó la actividad antiviral reducida máxima.

Para elbasvir, en replicones del VHC de genotipo 1a, las sustituciones únicas de NS5A redujeron la actividad antiviral: Q30D (925 veces), Q30E (56 veces), Q30H (8 veces), Q30R (125 veces), L31I (134 veces), L31M (10 veces), L31V (125 veces), H58D (6 veces), Y93C (50 veces), Y93H (600 veces), Y93N (2000 veces) de 6 a 2000 veces. En replicones de genotipo 1b, las sustituciones únicas de NS5A redujeron la actividad antiviral de elbasvir: L31F (17 veces), L31M (7 veces), L31V (3 veces) e Y93H (17 veces) de 3 a 17 veces. En replicones de genotipo 3, las sustituciones únicas de NS5A redujeron la actividad antiviral de elbasvir: A30D (1280 veces), A30K (50 veces), L31F (143 veces), L31M (330 veces), e Y93H (485 veces) de 50 a 1280 veces. En replicones de genotipo 4, las sustituciones únicas de NS5A redujeron la actividad antiviral: L30H (240 veces), L30F (15 veces), L30S (4 veces), P32L (5 veces), P58D (1828 veces) e Y93H (23 veces) de 4 a 1828 veces. En general, en replicones del VHC de genotipos 1a, 1b, o 4, las combinaciones de sustituciones asociadas con resistencia a elbasvir redujeron más la actividad antiviral de elbasvir.

Para grazoprevir, en replicones del VHC de genotipo 1a, las sustituciones únicas de NS3 redujeron la actividad antiviral: Y56H (16 veces), A156G (5 veces), D168A (95 veces), D168E (16 veces), D168F (21 veces), D168G (32 veces), D168H (12 veces), D168I (40 veces), D168K (212 veces), D168L (11 veces), D168N (8 veces), D168T (98 veces), D168V (56 veces), y D168Y (104 veces) de 5 a 212 veces. V36M, V55A, Q80K/L, y V107I no produjeron ningún impacto sobre la actividad antiviral de grazoprevir. En replicones de genotipo 1b, las sustituciones únicas de NS3 redujeron la actividad antiviral: Y56H (13 veces), A156T (280 veces), A156V (375 veces), D168A (14 veces), D168F (76 veces), D168G (11 veces), D168H (51 veces), D168I (13 veces), D168K (121 veces), D168L (15 veces), D168T (26 veces), D168V (14 veces), D168Y (8 veces), R155G (28 veces), R155T (13 veces), R155W (27 veces) de 8 a 375 veces. V107I no produjo ningún impacto sobre la actividad de grazoprevir. En replicones de genotipo 3, las sustituciones únicas de NS3 redujeron la actividad antiviral: N77S (7 veces), Q168R (4 veces) y Q178R (5 veces) de 4 a 7 veces. En replicones de genotipo 4, las sustituciones únicas de NS3 redujeron la actividad antiviral: D168A (320 veces) y D168V (110 veces) de 110 a 320 veces. En general, en replicones del VHC de genotipos 1a, 1b, y 4, las combinaciones de sustituciones asociadas con resistencia a grazoprevir redujeron más la actividad antiviral de grazoprevir.

En estudios clínicos

En un análisis en conjunto de sujetos con genotipo 1, o 4 tratados con regímenes que contienen ZEPATIER o elbasvir + grazoprevir con o sin ribavirina en ensayos de Fase 2 y 3, se llevaron a cabo análisis de resistencia para 50 individuos que experimentaron fracaso virológico y tenían datos de secuencia disponibles (6 con fracaso virológico durante el tratamiento, 44 con recidiva posterior al tratamiento).

Las sustituciones emergentes del tratamiento observadas en las poblaciones virales de dichos participantes, basadas en genotipos, se muestran en la Tabla 2. Se detectaron sustituciones emergentes del tratamiento en ambos objetivos del medicamento para el VHC en 23/37 (62%) muestras de genotipo 1a, 1/8 (13%), de genotipo 1b, y 2/5 (40%) de genotipo 4.

Tabla 2 - Sustituciones de aminoácidos emergentes del tratamiento en el análisis en conjunto de regímenes de ZEPATIER con y sin ribavirina en ensayos clínicos de Fase 2 y Fase 3

Objetivo	Sustituciones aminoácido emergentes	Genotipo 1a N = 37 % (n)	Genotipo 1 b N = 8 % (n)	Genotipo 4 N = 5 % (n)
NS5A	Cualquiera de las sustituciones NS5A siguientes: M/L28A/G/T/S [§] , Q30H/K/R/Y, L/M31F/M/I/V, H/P58D, Y93H/N/S	81% (30)	88% (7)	100% (5)
	M/L28A/G/T/S	19% (7)	13% (1)	60% (3)
	Q30H/K/Y	14% (5)	--	--
	Q30R	46% (17)	--	--
	L/M31M/F/I/V [†]	11% (4)	25% (2)	40% (2)
	H/P58D [‡]	5% (3)	--	20% (1)
	Y93H/N/S	14% (5)	63% (5)	20% (1)
NS3	Cualquiera de las sustituciones NS3 siguientes: V36L/M, Y56F/H, V107I, R155I/K, A156G/M/T/V, V158A, D168A/C/E/G/N/V/Y, V170I	78% (29)	25% (2)	40% (2)
	V36L/M	11% (4)	--	--
	Y56F/H	14% (5)	13% (1)	--
	V107I	3% (1)	13% (1)	--
	R155I/K	5% (2)	--	--
	A156T	27% (10)	13% (1)	20% (1)
	A156G/M	8% (3)	--	60% (3)
	V158A	5% (2)	--	--
	D168A	35% (13)	--	20% (1)
	D168C/E/G/N/V/Y	14% (5)	--	20% (1)
	V170I	--	--	20% (1)
[§] Las secuencias de referencia para NS5A en la posición 28 del aminoácido son M (genotipo 1a) y L (genotipo 1b y genotipo 4a y 4d). [†] Las secuencias de referencia para NS5A en la posición 31 del aminoácido son L (genotipo 1a y genotipo 1b) y M (genotipo 4a y 4d). [‡] Las secuencias de referencia para NS5A en la posición 58 del aminoácido son H (genotipo 1a) y P (genotipos 1b, 4 y 4d).				

En un análisis de sujetos con genotipo 3 tratados con ZEPATIER y sofosbuvir durante 12 semanas en un estudio clínico de Fase 2, un participante experimentó recidiva. Dicho sujeto tuvo una sustitución NS5A Y93H emergente del tratamiento.

Resistencia cruzada *in vitro*

Elbasvir es activo *in vitro* contra las sustituciones NS5A en genotipo 1a, M28V y Q30L, sustituciones en genotipo 1b, L28M/V, R30Q, L31V, Y93C, y de la sustitución en genotipo 4, M31V que confiere resistencia a otros inhibidores de NS5A. En general, otras sustituciones NS5A que confieren resistencia a los inhibidores de NS5A también pueden conferir resistencia a elbasvir. Las sustituciones NS5A que confieren resistencia a elbasvir pueden reducir la actividad antiviral de otros inhibidores de NS5A. Elbasvir es totalmente activo contra sustituciones que confieren resistencia a los inhibidores de la proteasa NS3/4A: T54S, Q80K, R155K, A156T/V, D168V y D168Y.

Grazoprevir es activo *in vitro* contra las siguientes sustituciones NS3 en genotipo 1a que confieren resistencia a otros inhibidores de la proteasa NS3/4A: V36A/L/M, Q41R, F43L, T54A/S, V55A/I, Y56F, Q80R, V107I, S122A/G/R/T, I132V, A156S, D168S, I170T/V. Grazoprevir es activo *in vitro* contra las siguientes sustituciones NS3 en genotipo 1b que confieren resistencia a otros inhibidores de la proteasa NS3/4A: V36A/I/L/M, Q41L/R, F43S, T54A/C/G/S, V55A/I, Y56F, Q80L/R, V107I, S122A/G/R, R155E/K/N/Q/S, A156G/S, D168E/N/S, V170A/I/T. Algunas sustituciones NS3 en A156 y D168 confieren actividad antiviral reducida a grazoprevir como así también a otros inhibidores de la proteasa NS3/4A. Grazoprevir es totalmente activo contra variantes asociadas a resistencia seleccionadas por inhibidores NS5A: L31I/M/V e Y93H.

Las sustituciones asociadas con resistencia a los inhibidores NS5B son susceptibles a elbasvir o grazoprevir.

Persistencia de las sustituciones asociadas con resistencia

La persistencia de las sustituciones de aminoácidos emergente del tratamiento de elbasvir y grazoprevir en NS5A y NS3, respectivamente, se evaluó en participantes infectados por el genotipo 1 en ensayos de Fase 2 y 3 cuyo virus tuvo una sustitución asociada con resistencia emergente del tratamiento en el objetivo del fármaco, y con datos disponibles hasta al menos 24 semanas post tratamiento inclusive.

Las sustituciones asociadas con resistencia NS5A emergentes del tratamiento por lo general fueron más persistentes que las sustituciones asociadas con resistencia NS3. Entre los participantes infectados por el genotipo 1 que tenían una o más sustituciones asociadas con resistencia NS5A emergentes del tratamiento, tales sustituciones llegaron a ser indetectables a la semana 12 del seguimiento en sólo 5% (2/44) de los participantes, y en 0% (0/12) de los participantes con datos a la semana 24 del seguimiento.

Entre los participantes infectados por el genotipo 1 con sustituciones asociadas a resistencia NS3 emergentes del tratamiento, tales sustituciones llegaron a ser indetectables a la semana de seguimiento 24 en 67% (10/15) de los participantes, basándose en la secuenciación de la población.

Dada la cantidad limitada de participantes infectados por los genotipos 3 y 4 con sustituciones asociadas a resistencia NS5A y NS3, no se pudo determinar ninguna tendencia en la persistencia de sustituciones emergentes del tratamiento en dichos genotipos.

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

Se llevaron a cabo análisis en estudios clínicos de Fase 2 y 3 de ZEPATIER, o elbasvir + grazoprevir, con o sin ribavirina, para explorar la asociación entre los polimorfismos basales NS5A y/o NS3 y la respuesta al tratamiento en participantes que lograron SVR o que experimentaron fracaso virológico (ver Ensayos clínicos), y para quienes se disponía de secuencias basales. Se evaluaron los polimorfismos NS5A basales en la posición 28, 30, 31, 58, y 93. Comparado con un replicón del VHC de genotipo 1a de referencia, las sustituciones NS5A siguientes redujeron la actividad antiviral de elbasvir en más de 5 veces: M28T/A, Q30E/H/R/G/K/D, L31M/V/F, H58D, e Y93C/H/N. Se evaluaron los polimorfismos NS3 basales en las posiciones 36, 54, 55, 56, 80, 107, 122, 132, 155, 156, 158, 168, 170, y 175.

Genotipo 1a

En los análisis en conjunto de sujetos infectados por el genotipo 1a, se identificaron polimorfismos NS5A basales que confieren más de 5 veces de reducción de la actividad antiviral del elbasvir *in vitro*, en 6% (29/491) de los sujetos naive, y en 8% (26/334) de los sujetos con experiencia en tratamientos. Entre los sujetos naive, se logró SVR en 98% (432/439) de los participantes sin polimorfismos NS5A basales, y en 55% (16/29) de los participantes con polimorfismos NS5A basales que confieren más de 5 veces de reducción en la actividad antiviral de elbasvir *in vitro*. Entre los sujetos con experiencia en tratamientos, se logró SVR en 99% (291/295) de los participantes sin polimorfismos NS5A basales, y en 50% (13/26) de los sujetos con polimorfismos NS5A basales que confieren más de 5 veces de reducción en la actividad antiviral de elbasvir *in vitro*.

En los análisis en conjunto, la presencia de polimorfismos NS3, incluido Q80K, antes del inicio del tratamiento no tuvo ningún impacto sobre la respuesta al tratamiento en participantes infectados por el genotipo 1a.

Genotipo 1b

En los análisis en conjunto, la presencia de polimorfismos NS5A antes del comienzo del tratamiento no tuvo ningún impacto sobre la respuesta al tratamiento en sujetos naive, infectados por el genotipo 1b. Los polimorfismos NS5A que confieren una reducción superior a 5 veces de la actividad antiviral de elbasvir *in vitro* se detectaron en 14% (36/259) de los participantes con experiencia en tratamientos. Se logró SVR en 100% (223/223) de los participantes sin polimorfismos NS5A basales y en 86% (31/36) de los participantes con polimorfismos NS5A basales que confieren una reducción superior a 5 veces en la actividad antiviral de elbasvir *in vitro*.

En los análisis en conjunto, la presencia de polimorfismos NS3 antes del inicio del tratamiento no tuvo ningún impacto sobre la respuesta al tratamiento en participantes infectados por el genotipo 1b.

Genotipo 4

En los análisis en conjunto, la presencia de polimorfismos NS5A antes del inicio del tratamiento no tuvo ningún impacto sobre la respuesta al tratamiento en participantes infectados por el genotipo 4.

En los análisis en conjunto, la presencia de polimorfismos NS3 antes del inicio del tratamiento no tuvo ningún impacto sobre la respuesta al tratamiento en sujetos naive infectados por el genotipo 4. Se identificaron polimorfismos NS3 basales por secuenciación de la población en 19% (7/36) de los participantes con experiencia en tratamientos infectados por el genotipo 4. En dichos participantes, se logró SVR en 100% (7/7) de los participantes con polimorfismos NS3 basales, comparado con 86% (25/29) de quienes no tenían polimorfismos NS3 basales.

Genotipo 3

En un estudio de Fase 2 (C-SWIFT) de ZEPATIER con sofosbuvir, la presencia de polimorfismos NS5A antes del inicio del tratamiento no tuvo ningún impacto sobre la respuesta al tratamiento en sujetos infectados por el genotipo 3. Los polimorfismos NS5A basales se identificaron por secuenciación de la población en 12% (3/25) de los sujetos naive infectados por el genotipo 3. En dichos sujetos, se logró SVR en 100% (3/3) de los sujetos con polimorfismos NS5A basales, comparado con 95% (21/22) en quienes no tenían polimorfismos NS5A.

En dicho análisis, la presencia de polimorfismos NS3 antes del inicio del tratamiento no tuvo ningún impacto sobre la respuesta al tratamiento en sujetos naive, infectados por el genotipo 3.

A ningún sujeto se le detectaron polimorfismos NS5B basales.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Consideraciones de posología

Dado que ZEPATIER es un producto de combinación de dosis fija, no es posible ajustar la dosis recomendada.

Regímenes de dosis recomendados en adultos

ZEPATIER es un producto de combinación de dos fármacos de dosis fija que contiene 50 mg de elbasvir y 100 mg de grazoprevir en un comprimido único. La posología recomendada de ZEPATIER es un comprimido por vía oral una vez por día, con o sin alimentos (ver la Tabla 3; Acción y farmacología clínica). Para esta combinación de dosis fija no se pueden realizar ajustes en la dosis.

Régimen y duración del tratamiento

La Tabla 3 proporciona el régimen y la duración de tratamiento recomendados para ZEPATIER, basándose en la población de pacientes y el genotipo en individuos con una única infección por el VHC y pacientes coinfectados con VHC/VIH 1 con o sin cirrosis.

Tabla 3 - Regímenes de posología y duraciones recomendados para ZEPATIER para el tratamiento de la infección por hepatitis C crónica en pacientes con o sin cirrosis

Tratamiento ^φ	Duración
TN^κ o recidivantes PR-TE^β de genotipo 1 o 4; Recidivantes PI/PR-TE^τ de genotipo 1	
ZEPATIER	12 semanas <i>(Se pueden considerar 8 semanas en pacientes naive de genotipo 1b[†] sin fibrosis ni cirrosis significativa[‡])</i>
Fracasos virológicos durante el tratamiento en PR-TE o PI/PR-TE de genotipo 1[§]	
Fracasos virológicos durante el tratamiento en PR-TE de genotipo 4	
Genotipo 1b [†] (PR-TE o PI/PR-TE) ZEPATIER	12 semanas
Genotipo 1a (PR-TE o PI/PR-TE), o Genotipo 4 (PR-TE) ZEPATIER con ribavirina ^{¶, #}	16 semanas
Genotipo 3 TN	
ZEPATIER con sofosbuvir [§]	12 semanas

φ Para encontrar instrucciones de posología específicas, consulte el prospecto de los productos medicinales utilizados en combinación con ZEPATIER.

& TN: pacientes naive.

β PT-TE: pacientes que fracasaron con el tratamiento con peginterferón alfa + ribavirina.

* PI/ PR-TE: Pacientes que fracasaron con peginterferón alfa + ribavirina + boceprevir, simeprevir, o telaprevir.

† Incluye a los pacientes con subtipos conocidos del genotipo 1 diferentes a 1a o 1b.

‡ Pacientes sin fibrosis o cirrosis clínicamente significativa, según lo determinado mediante biopsia hepática (es decir, METAVIR F0-F2), o mediante pruebas no invasivas.

§ Los fracasos virológicos durante el tratamiento son aquellos pacientes que tuvieron respuesta nula, respuesta parcial, rebrote viral o reactivación viral, o intolerancia al tratamiento previo.

¶ En ensayos clínicos, la dosis de ribavirina se basó en el peso (<66 kg = 800 mg/día, 66 a 80 kg = 1000 mg/día, 81 a 105 kg = 1200 mg/día, >105 kg = 1400 mg/día), y se administró en dos dosis divididas con alimentos. Para obtener mayor información sobre la posología de ribavirina y modificaciones de la dosis, consulte la información de prescripción de ribavirina.

Los pacientes con deterioro renal grave (Tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] <30 ml/min/1,73 m²) o con enfermedad renal en estadio terminal (ERET) deben recibir ZEPATIER durante 12 semanas sin ribavirina (ver Posología y forma administración, Deterioro renal grave y ERET).

§ Ver Deterioro renal grave y enfermedad renal en estadio terminal (ERET).

Coinfección VHC/VIH 1

La seguridad y eficacia de ZEPATIER se ha determinado en pacientes naive con VHC de genotipos 1 y 4 coinfectados con el VIH 1, como así también en pacientes con experiencia en tratamientos con el VHC de genotipo 1. La recomendación de posología para estos pacientes es la misma que figura en la Tabla 3.

Deterioro renal grave y ERET

En pacientes con genotipo 1 y con deterioro renal grave (TFGe <30 ml/min/1,73 m²) o con ERET, incluidos los pacientes en hemodiálisis, administre ZEPATIER sin ribavirina, de acuerdo a las duraciones de tratamiento que figuran en la Tabla 3 (ver Advertencias y precauciones, Poblaciones especiales). Para pacientes con genotipo 1a y experiencia en tratamientos con fracaso virológico durante el tratamiento y deterioro renal grave o ERET, se puede considerar un tratamiento de 12 semanas de duración con ZEPATIER sin ribavirina (ver Ensayos clínicos).

No se han establecido aún la seguridad y eficacia de ZEPATIER en pacientes con genotipo 4, como así tampoco de ZEPATIER con sofosbuvir en pacientes con genotipo 3 y deterioro renal grave (TFGe <30 ml/min/1,73m²) o con ERET, incluidos los pacientes en hemodiálisis.

Deterioro hepático

ZEPATIER se puede utilizar según lo recomendado en pacientes con deterioro hepático leve (Child-Pugh A). ZEPATIER está contraindicado en pacientes con deterioro hepático moderado o grave (Child-Pugh B y C) debido al incremento significativo previsto en la concentración de grazoprevir en plasma (ver Contraindicaciones; Advertencias y precauciones, Hepáticas; Acción y farmacología clínica).

La seguridad y eficacia de ZEPATIER no han sido establecidas en pacientes en espera de un trasplante de hígado, ni en receptores de trasplante de hígado. La concentración plasmática de grazoprevir se ve incrementada si se coadministra ZEPATIER con ciclosporina. La coadministración de ciclosporina está contraindicada (ver Contraindicaciones).

Coinfección VHC/VHB (virus de la hepatitis B)

La seguridad y eficacia de ZEPATIER no se han estudiado en pacientes coinfectados con VHC/VHB.

Dosis omitida

En caso de omitir una dosis de ZEPATIER dentro de las 16 horas del horario de toma usual de ZEPATIER, se debe dar instrucciones al paciente para que tome ZEPATIER tan pronto como le resulte posible y que luego tome la dosis siguiente en el horario habitual. Si transcurrieron más de 16 horas desde la toma usual de ZEPATIER, entonces se debe dar instrucciones al paciente de NO tomar la dosis omitida y de tomar la dosis siguiente de acuerdo al cronograma usual. Los pacientes deben recibir instrucciones de no duplicar la dosis.

CONTRAINDICACIONES

- Pacientes que son hipersensibles a este fármaco, o a cualquiera de los ingredientes presentes en la formulación.
- Si ZEPATIER se administra con ribavirina o sofosbuvir, las contraindicaciones para ribavirina o sofosbuvir también resultan de aplicación al régimen de combinación. Consulte la información para prescribir de ribavirina o sofosbuvir para obtener un listado de sus contraindicaciones.
- ZEPATIER está contraindicado en pacientes con deterioro hepático moderado o grave (ver Advertencias y precauciones, Hepáticas; Reacciones adversas; Acción y farmacología clínica).
- ZEPATIER está contraindicado con inhibidores del polipéptido 1B transportador de aniones orgánicos (OATP1B) que se sabe o se espera que aumenten significativamente las concentraciones plasmáticas de grazoprevir, inductores potentes del citocromo P450 3A (CYP3A), o efavirenz.

Tabla 4 - Fármacos contraindicados con ZEPATIER

Mecanismo de interacción	Comentario clínico	Fármacos contraindicados con ZEPATIER*
Inhibición de OATP1B por parte del fármaco coadministrado (ver Advertencias y precauciones, Interacciones medicamentosas)	Puede aumentar el riesgo de elevaciones de ALT por incrementar significativamente las concentraciones plasmáticas de grazoprevir seguido de disminuciones de las concentraciones plasmáticas de elbasvir y grazoprevir durante su coadministración continuada (debido a una fuerte inducción del CYP3A)	Antimicrobianos rifampicina
	Puede aumentar el riesgo de elevaciones de ALT con inhibidores OATP1B que se sabe o se espera que	Medicaciones contra el VIH atazanavir darunavir

	incrementen significativamente las concentraciones plasmáticas de grazoprevir.	lopinavir saquinavir tipranavir Inmunosupresores ciclosporina
Inducción potente de CYP3A por parte del fármaco coadministrado (ver Advertencias y precauciones, Interacciones medicamentosas)	Puede conducir a pérdida de la respuesta virológica a ZEPATIER por disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de elbasvir y grazoprevir.	Anticonvulsivantes fenitoína, carbamazepina Productos a base de hierbas Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>) Medicaciones contra el VIH efavirenz [†]
<p>* Esta tabla no es una lista exhaustiva de todos los fármacos que inducen CYP3A. Esta tabla puede no incluir todos los inhibidores OATP1B que incrementan significativamente las concentraciones plasmáticas de grazoprevir.</p> <p>[†] Efavirenz está incluido como inductor potente de CYP3A en esta tabla, ya que su coadministración redujo la exposición a grazoprevir en ≥80% (ver Tabla 7).</p>		

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Potencial para reactivar el virus de Hepatitis B (VHB): Examine a todos los pacientes para detectar evidencia de infección de VHB actual o previa antes de iniciar el tratamiento con ZEPATIER. Se han notificado casos de reactivación del VHB, incluidos aquellos que resultan en hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y muerte, durante el tratamiento para el virus de la hepatitis C (VHC) y/o postratamiento con regímenes que contienen antivirales VHC de acción directa (DAAs) en pacientes coinfectados con VHB (ver Advertencias y Precauciones, [Potencial para reactivar el virus de la Hepatitis B](#))

General

Dado que ZEPATIER es una combinación de dosis fija, no es posible realizar ajustes a la dosis recomendada.

Potencial para reactivar el virus de la Hepatitis B:

Se han notificado casos de reactivación del VHB, incluidos aquellos que resultan en hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y muerte, en pacientes coinfectados con VHC/VHB que estaban siendo tratados o terminaron su tratamiento con DAAs (antivirales de acción directa). Para disminuir el riesgo de reactivación del VHB en los pacientes coinfectados con VHB, debe realizarse un examen del VHB en todos los pacientes antes del inicio del tratamiento para el VHC. Los pacientes con serología positiva para el VHB (HBsAg positivo) y los pacientes con evidencia serológica de infección por VHB resuelta

(es decir, HBsAg negativo y anti-HBc positivo) deben ser monitoreados y tratados de acuerdo a las guías clínicas vigentes para manejar el potencial de reactivación del VHB. (Ver Advertencias y Precauciones, Monitoreo y pruebas de laboratorio).

Riesgos asociados con la combinación con ribavirina

Si ZEPATIER es administrado con ribavirina, las advertencias y precauciones para ribavirina, incluso la advertencia de evitar un embarazo, también resultan de aplicación a este régimen de combinación. Consulte la información para prescribir de ribavirina para obtener una lista de las advertencias y precauciones para dicho producto.

Riesgos asociados con la combinación con sofosbuvir

Si ZEPATIER es administrado con sofosbuvir, las advertencias y precauciones para sofosbuvir también resultan de aplicación a este régimen de combinación. Consulte la información de prescripción de sofosbuvir para obtener una lista de las advertencias y precauciones para dicho producto.

Interacciones medicamentosas

La coadministración de ZEPATIER con inhibidores de OATP1B puede incrementar en forma significativa las concentraciones plasmáticas de grazoprevir, y está contraindicada (consulte Contraindicaciones; Interacciones medicamentosas, Efectos de otros fármacos sobre ZEPATIER).

El uso concomitante de ZEPATIER e inductores potentes de CYP3A o efavirenz puede disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de elbasvir y grazoprevir y puede conducir a una reducción del efecto terapéutico de ZEPATIER. Por lo tanto, el uso de ZEPATIER con inductores potentes de CYP3A o efavirenz está contraindicado (consulte Contraindicaciones; Interacciones medicamentosas, Efectos de otros fármacos sobre ZEPATIER).

El uso concomitante de ZEPATIER e inductores moderados de CYP3A puede disminuir las concentraciones plasmáticas de elbasvir y grazoprevir y puede conducir a una reducción en el efecto terapéutico de ZEPATIER. Por lo tanto, el uso de ZEPATIER con inductores moderados de CYP3A no está recomendado (ver Interacciones medicamentosas, Efectos de otros fármacos sobre ZEPATIER y Tabla 5).

El uso concomitante de ZEPATIER e inhibidores potentes de CYP3A incrementa las concentraciones de elbasvir y grazoprevir. La coadministración de ZEPATIER con ciertos inhibidores potentes de CYP3A no se recomienda (ver Interacciones medicamentosas, Efectos de otros fármacos sobre ZEPATIER y Tabla 5).

La concentración plasmática de grazoprevir se ve incrementada si se coadministra ZEPATIER con ciclosporina. La coadministración con ciclosporina está contraindicada (ver Contraindicaciones).

Ver la Tabla 5 para obtener un detalle de los pasos a seguir para evitar o manejar estas interacciones medicamentosas posibles y conocidas como significativas, incluidas las recomendaciones de la posología. Considere la posibilidad de interacciones medicamentosas antes y durante el tratamiento con ZEPATIER; revise las medicaciones concomitantes durante el tratamiento con ZEPATIER; y controle las reacciones adversas asociadas con los fármacos concomitantes (ver Contraindicaciones; Interacciones medicamentosas).

Hepáticas

Aumento del riesgo de elevaciones en ALT

Durante los ensayos clínicos con ZEPATIER con o sin ribavirina, <1% de los participantes sufrió elevaciones de ALT de niveles normales a más de 5 veces al límite superior del rango normal (ULN), generalmente a la semana 8 de tratamiento o después de ésta. Las elevaciones de ALT típicamente fueron asintomáticas y, en su mayoría, se resolvieron durante el curso del tratamiento o al culminar éste. Las tasas más altas de elevaciones tardías de ALT se produjeron en mujeres (2% [11/652], asiáticos (2% [4/165] y en personas ≥ 65 años (2% [3/187]) (ver Reacciones adversas).

Se deben llevar a cabo análisis hepáticos de laboratorio antes del tratamiento, en la semana 8 del tratamiento, y según resulte clínicamente indicado. Para los pacientes que reciben 16 semanas de tratamiento, se deben realizar análisis hepáticos de laboratorio adicionales en la semana 12 de tratamiento.

- Los pacientes deben recibir instrucciones de consultar a su profesional de atención de la salud sin demora si sienten un comienzo de fatiga, debilidad, falta de apetito, náuseas y vómitos, ictericia, o deposiciones decoloradas.
- Se debe discontinuar ZEPATIER si los niveles de ALT permanecen con persistencia en valores superiores a 10 veces el nivel superior del rango normal, o si están acompañados de signos o síntomas de inflamación del hígado o de valores crecientes de bilirrubina conjugada, fosfatasa alcalina, o Relación Normalizada Internacional (RNI).

Descompensación hepática e insuficiencia hepática

ZEPATIER está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave. Ha habido reportes posteriores a la comercialización de casos de descompensación e insuficiencia hepática, incluidos desenlaces mortales, principalmente en pacientes cirróticos tratados con regímenes que contienen un inhibidor de la proteasa del VHC NS3 / 4A, incluido ZEPATIER. Debido a que estos eventos se informan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento. Se deben realizar pruebas hepáticas de laboratorio en todos los pacientes. En pacientes con cirrosis, podrían ser necesarias pruebas hepáticas de laboratorio más frecuentes; y se debe vigilar a los pacientes para detectar signos y síntomas de descompensación hepática, como ictericia, ascitis, encefalopatía hepática y hemorragia por várices. Suspenda la administración de ZEPATIER en pacientes que presenten signos de descompensación / insuficiencia hepática.

Deterioro hepático

ZEPATIER se puede utilizar tal como se recomienda en pacientes con deterioro hepático leve (Child-Pugh A). ZEPATIER está contraindicado en pacientes con deterioro hepático moderado o severo (Child-Pugh B y Child-Pugh C, respectivamente) debido a la falta de experiencia de seguridad y eficacia clínica en estas poblaciones de pacientes, el incremento previsto en la exposición a grazoprevir (aproximadamente 5 o 12 veces, respectivamente), y el mayor riesgo de elevaciones tardías de ALT (ver Contraindicaciones; Acción y farmacología clínica).

Pacientes con trasplante de hígado

La seguridad y eficacia de ZEPATIER no se ha establecido en pacientes que esperan un trasplante de hígado, ni en receptores de trasplante hepático.

Poblaciones especiales

Mujeres embarazadas

Mientras se reciba ZEPATIER se debe evitar el embarazo, ya que no existe información sobre el uso de ZEPATIER en mujeres embarazadas. Se debe advertir a los pacientes que notifiquen a su médico de inmediato en caso de embarazo. ZEPATIER no debe ser utilizado durante el embarazo, salvo que el beneficio potencial justifique el riesgo probable para el feto.

Elbasvir: En ratas o conejos no se observó ningún efecto sobre el desarrollo embrionario o toxicidad materna, cuando a las hembras se les administró elbasvir hasta la dosis más alta analizada (aproximadamente 9 y 17 veces la dosis clínica basada en el AUC, respectivamente). En ambas especies, elbasvir demostró cruzar la placenta. En el estudio pre y post natal, no se observó ningún efecto en la cría de la rata al ser expuesta en útero (a través de la administración a la madre) y durante la lactancia (a través de la administración a la madre) hasta la mayor exposición materna analizada (aproximadamente 9 veces la dosis clínica basada en el AUC).

Grazoprevir: En ratas o conejos no se observó ningún efecto sobre el desarrollo embrionario o toxicidad materna, cuando a las hembras se les administró grazoprevir hasta la dosis más alta analizada (aproximadamente 110 y 39 veces la dosis clínica basada en el AUC, respectivamente). En ambas especies, grazoprevir demostró cruzar la placenta. En el estudio pre y post natal, no se observó ningún efecto en la cría de la rata al exponerla en útero (a través de la administración a la madre) y durante la lactancia (a través de la leche materna) hasta la mayor exposición materna analizada (aproximadamente 79 veces la dosis clínica basada en el AUC).

Lactancia

No existen datos en seres humanos para evaluar si ZEPATIER es excretado en la leche materna humana. No se puede excluir que el recién nacido/bebé no corra riesgos, por lo tanto, se deben dar instrucciones a las madres de no amamantar si reciben ZEPATIER. Elbasvir y grazoprevir son excretados en la leche de ratas en período de lactancia. Las concentraciones de elbasvir eran más altas y las concentraciones de grazoprevir más bajas en la leche que en el plasma materno en ratas.

Potencial reproductivo en hembras y machos

No se dispone de datos en seres humanos sobre el efecto de elbasvir y grazoprevir sobre la fertilidad. En ratas, elbasvir y grazoprevir no tuvieron ningún efecto sobre la fertilidad cuando se los sometió a análisis a dosis aproximadamente 9 y 117 veces la dosis clínica basada en el AUC, respectivamente.

Población pediátrica (<18 años)

La seguridad y eficacia de ZEPATIER no se han establecido en pacientes pediátricos de menos de 18 años.

Población geriátrica (>65 años)

Los ensayos clínicos de ZEPATIER con o sin ribavirina incluyeron 187 participantes de 65 años y mayores. Si bien se observaron concentraciones plasmáticas más altas de elbasvir y grazoprevir en dichos participantes, no se observaron

diferencias globales en la seguridad o eficacia entre los sujetos de 65 años y mayores, y los más jóvenes (ver Acción y farmacología clínica).

Deterioro renal

En pacientes con deterioro renal grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m²), o con enfermedad renal en estadio terminal (ERET), incluidos los pacientes en hemodiálisis, se recomienda administrar ZEPATIER sin ribavirina (ver Posología y forma de administración; Acción y farmacología clínica).

Otros genotipos del VHC

La seguridad y eficacia de ZEPATIER no han sido establecidas en pacientes infectados con los genotipos 2, 5, y 6 del VHC (ver Indicaciones).

Coinfección VHC/VIH-1

La coadministración de ZEPATIER e inhibidores de OATP1B (inclusive los inhibidores de la proteasa del VIH) que sabe o se espera que aumenten significativamente la concentración plasmática de grazoprevir, está contraindicada. El uso de ZEPATIER con inductores potentes de CYP3A o efavirenz está contraindicado. El uso de ZEPATIER con inductores moderados de CYP3A y con la combinación de dosis fija de elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato no está recomendado (ver Interacciones medicamentosas).

Coinfección VHC/VHB (Virus de la hepatitis B)

La seguridad y eficacia de ZEPATIER no se han estudiado en individuos coinfectados con VHC/VHB. Se ha notificado la reactivación del VHB durante el tratamiento y el post-tratamiento con DAAs en pacientes coinfectados con VHB que no estaban recibiendo tratamiento para la infección por VHB (ver Advertencias y precauciones, Potencial para la Reactivación del Virus de la Hepatitis B).

Monitoreo y pruebas de laboratorio

La eliminación del VHC puede conducir a una mayor replicación del VHB en pacientes coinfectados con VHC y VHB; los pacientes coinfectados deben ser monitoreados para detectar signos clínicos y de laboratorio (por ejemplo, HBsAg, anti-HBc, ADN del VHB, niveles de aminotransferasa sérica, bilirrubina) de reactivación del VHB o de erupción de la hepatitis durante y después del tratamiento según sea clínicamente apropiado (ver Advertencias y precauciones, Potencial para la Reactivación del Virus de la Hepatitis B).

Como la función hepática puede mejorar durante el tratamiento con ZEPATIER, puede ser necesario controlar ciertos parámetros de laboratorio y/o medicamentos concomitantes. Para obtener orientación, ver Interacciones medicamentosas, Efectos de ZEPATIER sobre otros fármacos.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Reseña

(Ver también Contraindicaciones; Advertencias y precauciones; Interacciones medicamentosas)

Como ZEPATIER contiene elbasvir y grazoprevir, es probable que con ZEPATIER se produzcan interacciones ya identificadas con dichos agentes individualmente.

Efectos de otros fármacos sobre ZEPATIER

Grazoprevir es un sustrato de los transportadores de fármacos OATP1B. La coadministración de ZEPATIER con fármacos que inhiben a dichos transportadores puede generar un aumento importante en la concentración plasmática de grazoprevir, componente de ZEPATIER. Por ende, la coadministración de ZEPATIER con inhibidores de OATP1B está contraindicada (ver Contraindicaciones).

Elbasvir y grazoprevir son sustratos de CYP3A y P-gp. La coadministración de inductores potentes de CYP3A o efavirenz con ZEPATIER puede disminuir las concentraciones plasmáticas de elbasvir y grazoprevir, lo cual conduce a un menor efecto terapéutico de ZEPATIER. La coadministración de ZEPATIER con inductores potentes de CYP3A o efavirenz está contraindicada (ver Contraindicaciones).

La coadministración de inductores moderados de CYP3A con ZEPATIER puede disminuir las concentraciones plasmáticas de elbasvir y grazoprevir, lo cual conduce a un menor efecto terapéutico de ZEPATIER. La coadministración de ZEPATIER con inductores moderados de CYP3A no se recomienda (ver Advertencias y precauciones, Interacciones medicamentosas y Tabla 5).

La coadministración de ZEPATIER con inhibidores potentes de CYP3A aumenta las concentraciones plasmáticas de elbasvir y grazoprevir. La coadministración de ZEPATIER con ciertos inhibidores potentes de CYP3A no se recomienda (ver Advertencias y precauciones, Interacciones medicamentosas y Tabla 5). La coadministración de ZEPATIER con inhibidores de P-gp se prevé que tendrá un efecto mínimo sobre las concentraciones plasmáticas de ZEPATIER.

Efectos de ZEPATIER sobre otros fármacos

Elbasvir y grazoprevir son inhibidores de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP) transportadora de fármacos a nivel intestinal en seres humanos, y puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los sustratos de la BCRP coadministrados. Elbasvir no es un inhibidor de CYP3A *in vitro*, y grazoprevir es un inhibidor débil, aunque clínicamente no importante, de CYP3A en seres humanos. Por lo tanto, no es necesario realizar ajustes de la dosis para sustratos de CYP3A cuando se los coadministra con ZEPATIER.

Grazoprevir no es inhibidor de P-gp *in vitro*, y elbasvir produce una inhibición intestinal mínima de P-gp en seres humanos. Por lo tanto, se pueden administrar sustratos de P-gp sin ajustes en la dosis cuando se coadministran con ZEPATIER. Elbasvir y grazoprevir no son inhibidores de OATP1B en seres humanos. No se prevén interacciones medicamentosas clínicamente significativas con ZEPATIER como inhibidor de otras enzimas CYP, UGT1A1, esterasas (CES1, CES2, y CatA), transportadores de aniones orgánicos (OAT)1 y OAT3, y transportadores de cationes orgánicos (OCT)2. *In vitro*, elbasvir y grazoprevir no inducen a CYP1A2, CYP2B6, ni CYP3A.

Dado que la función hepática puede mejorar debido al tratamiento de VHC con DAAs se recomienda un monitoreo estrecho de:

- la Relación Normalizada Internacional (RNI) en pacientes que toman antagonistas de la vitamina K,
- niveles de glucosa en sangre en pacientes diabéticos,

- niveles de fármacos inmunosupresores (p. ej., Inhibidores de calcineurina, tacrolimus) en pacientes que reciben terapia inmunosupresora,
- otros parámetros de laboratorio relevantes en pacientes susceptibles y/u otros medicamentos concomitantes afectados significativamente por cambios en la función hepática.

La dosis de antagonistas de vitamina K, agentes antidiabéticos, agentes inmunosupresores, u otros medicamentos concomitantes afectados significativamente por cambios en la función hepática deben modificarse cuando sea necesario. Se ha informado un control alterado de la glucosa en sangre que resulta en hipoglucemia sintomática grave en pacientes diabéticos en informes de casos posteriores a la comercialización y estudios epidemiológicos publicados. El tratamiento de la hipoglucemia en estos casos requirió la suspensión o la modificación de la dosis de los medicamentos concomitantes utilizados para el tratamiento de la diabetes.

Interacciones medicamentosas

Interacciones medicamentosas establecidas y otras interacciones potenciales

Si se efectúan ajustes de las medicaciones concomitantes debido al tratamiento con ZEPATIER, las dosis se deben reajustar después de finalizada la administración de ZEPATIER.

La Tabla 5 ofrece un listado de las interacciones medicamentosas establecidas o potencialmente clínicamente significativas. Las interacciones medicamentosas descritas se basan en estudios llevados a cabo con ZEPATIER, los componentes de ZEPATIER (elbasvir [EBR] y grazoprevir [GZR]) como agentes individuales, o son interacciones medicamentosas pronosticadas que pueden tener lugar con ZEPATIER (ver Advertencias y precauciones; Interacciones medicamentosas, Estudios de interacciones medicamentosas).

Tabla 5 - Interacciones medicamentosas potencialmente significativas: Se puede recomendar el ajuste de la dosis basándose en los resultados de los estudios de interacción medicamentosa o de interacciones pronosticadas^b

Clase del fármaco concomitante: nombre del fármaco	Efecto sobre la concentración[†]	Comentario clínico
Antimicóticos ketoconazol [‡]	↑ EBR ↑ GZR	El uso concomitante de ketoconazol sistémico y ZEPATIER aumenta la exposición a grazoprevir y puede aumentar el riesgo general de hepatotoxicidad. La coadministración con ketoconazol no está recomendada.
Antagonistas de endotelina: bosentan	↓ EBR ↓ GZR	La coadministración de ZEPATIER con bosentan, un inductor moderado de CYP3A, puede disminuir las concentraciones de EBR y GZR, lo cual conduce a un menor efecto terapéutico de ZEPATIER. No se recomienda su coadministración

Inmunosupresores: tacrolimus [‡]	↑ tacrolimus	La coadministración de ZEPATIER con tacrolimus sistémico aumenta las concentraciones de tacrolimus. Se recomienda monitorear con frecuencia las concentraciones en sangre pura de tacrolimus, los cambios en la función renal, y eventos adversos asociados a tacrolimus al iniciar la coadministración.
Medicaciones contra el VIH:		
elvitegravir/cobicistat/ emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato ⁺ o alafenamida (combinación de dosis fija)	↑ EBR ↑ GZR	La coadministración de ZEPATIER con la combinación de dosis fija de elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato o alafenamida resulta o puede resultar en aumentos de las concentraciones de EBR y GZR. No se recomienda su coadministración.
etravirina	↓ EBR ↓ GZR	La coadministración de ZEPATIER con etravirina, un inductor moderado de CYP3A, puede disminuir las concentraciones de EBR y GZR, lo cual conduce a un menor efecto terapéutico de ZEPATIER. No se recomienda su coadministración.
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa[#]:		
atorvastatina [‡]	↑ atorvastatina	La coadministración de EBR y GZR con atorvastatina aumenta las concentraciones de atorvastatina. La dosis de atorvastatina no debe exceder los 20 mg diarios cuando se coadministra con ZEPATIER. [#]
rosuvastatina [‡]	↑ rosuvastatina	La coadministración de EBR y GZR con rosuvastatina aumenta las concentraciones de esta última. La dosis de rosuvastatina no debe exceder los 10 mg diarios cuando se coadministra con ZEPATIER. [#]
fluvastatina lovastatina simvastatina	↑ fluvastatina ↑ lovastatina ↑ simvastatina	La coadministración de ZEPATIER con estas estatinas no ha sido estudiada, aunque puede incrementar las concentraciones de las estatinas. La dosis de fluvastatina, lovastatina, o simvastatina no debe exceder los 20 mg diarios al coadministrarlas con ZEPATIER.
Inhibidores de kinasa sunitinib	↑ sunitinib	La coadministración de ZEPATIER con sunitinib puede incrementar las concentraciones de sunitinib dando lugar a un aumento del riesgo de eventos adversos asociados al sunitinib. Usar con precaución.
Agentes promotores de la vigilia: modafinilo	↓ EBR ↓ GZR	La coadministración de ZEPATIER con modafinilo, un inductor moderado de CYP3A, puede disminuir las concentraciones de EBR y GZR, lo cual conduce a un menor efecto terapéutico de ZEPATIER. No se recomienda su coadministración

<p>^b Esta tabla no incluye todo.</p> <p>[†] ↓= disminución, ↑= aumento.</p> <p>[‡] Estas interacciones se han estudiado en adultos sanos.</p> <p>[#] Ver Interacciones medicamentosas, más adelante: Fármacos sin interacciones clínicamente significativas con ZEPATIER, para obtener una lista de los inhibidores de la HMG Co-A reductasa sin interacciones clínicas de relevancia con ZEPATIER.</p>

Fármacos sin interacciones clínicamente significativas con ZEPATIER

La interacción entre los componentes de ZEPATIER (elbasvir o grazoprevir) o con ZEPATIER mismo y los fármacos siguientes se evaluó en estudios clínicos, y no se necesita realizar ajustes en la dosis cuando se usa ZEPATIER con los fármacos siguientes individualmente: agentes reductores de ácido (inhibidores de la bomba de protones, bloqueantes de H₂, antiácidos), buprenorfina/naloxona, digoxina, dolutegravir, metadona, micofenolato de mofetilo, píldoras anticonceptivas orales, aglutinantes de fosfato, pravastatina, prednisona, raltegravir, ribavirina, rilpivirina, tenofovir disoproxil fumarato, y sofosbuvir (ver Interacciones medicamentosas, Estudios de interacciones medicamentosas).

No se prevé una interacción medicamentosa clínicamente importante al coadministrar ZEPATIER con abacavir, emtricitabina, entecavir, y lamivudina.

Estudios de interacciones medicamentosas

Se llevaron a cabo estudios de interacción medicamentosa en adultos sanos con elbasvir, grazoprevir, o elbasvir y grazoprevir coadministrados y fármacos con probabilidad de ser coadministrados, o fármacos empleados frecuentemente como sensores de interacciones de farmacocinética. La Tabla 6 resume los efectos de los fármacos coadministrados sobre la exposición de los componentes individuales de ZEPATIER (elbasvir y grazoprevir). La Tabla 7 resume los efectos de los componentes individuales de ZEPATIER sobre la exposición de los fármacos coadministrados. Para obtener información referida a las recomendaciones clínicas, ver Advertencias y precauciones e Interacciones medicamentosas, interacciones medicamentosas.

Grazoprevir es un sustrato de OATP1B. La coadministración de ZEPATIER con fármacos que inhiban a los transportadores OATP1B pueden provocar un aumento clínicamente importante en las concentraciones plasmáticas de grazoprevir.

No se prevén interacciones medicamentosas clínicamente significativas con ZEPATIER como inhibidor de otras enzimas CYP, UGT1A1, esterasas (CES1, CES2, y CatA), transportadores de aniones orgánicos (OAT)1 y OAT3, y transportadores de cationes orgánicos (OCT)2. *In vitro*, elbasvir y grazoprevir no indujeron a CYP1A2, CYP2B6, ni CYP3A. Un estudio de interacción clínica con montelukast confirmó que grazoprevir no es inhibidor de CYP2C8 (la isoforma CYP con la más baja IC₅₀ *in vitro*).

Elbasvir presenta una inhibición intestinal mínima de P-gp en seres humanos, y no produce ningún incremento clínicamente relevante de digoxina (un sustrato de P-gp), con un aumento de 11% en el AUC plasmático (consulte la Tabla 7). Grazoprevir no es un inhibidor de P-gp *in vitro*. Por lo tanto, se pueden administrar sustratos de P-gp sin realizar ajustes en la dosis al coadministrarlos con ZEPATIER.

Elbasvir y grazoprevir son inhibidores de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP) transportadora de fármacos a nivel intestinal en seres humanos, y puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los sustratos de BCRP coadministrados. Ni elbasvir ni grazoprevir son inhibidores de OATP1B en seres humanos.

Tabla 6 - Interacciones medicamentosas: Cambios en la farmacocinética de elbasvir o grazoprevir en presencia del fármaco coadministrado

Fármaco coadministrado	Régimen del fármaco coadministrado	Régimen de GZR y/o EBR	N	Relación de la media geométrica [IC 90%] de la PK de del fármaco coadministrado con/sin GZR y/o EBR (Sin efecto= 1,00)			
					AUC ^s	C _{max}	C ₂₄
Antimicótico							
Ketoconazol	400 mg una vez por día	EBR 50 mg dosis única	7	EBR	1,80 (1,41; 2,29)	1,29 (1,00; 1,66)	1,89 (1,37; 2,60)
	400 mg una vez por día	GZR 100 mg dosis única	8	GZR	3,02 (2,42; 3,76)	1,13 (0,77; 1,67)	---
Antimicobacteriano							
Rifampicina	600 mg dosis única IV	EBR 50 mg dosis única	14	EBR	1,22 (1,06; 1,40)	1,41 (1,18; 1,68)	1,31 (1,12; 1,53)
	600 mg dosis única PO	EBR 50 mg dosis única	14	EBR	1,17 (0,98; 1,39)	1,29 (1,06; 1,58)	1,21 (1,03; 1,43)
	600 mg una vez por día PO	GZR 200 mg una vez por día	12	GZR	0,93 (0,75; 1,17)	1,16 (0,82; 1,65)	0,10 (0,07; 0,13)
	600 mg dosis única IV	GZR 200 mg dosis única	12	GZR	10,21 (8,68; 12,00)	10,94 (8,92; 13,43)	1,77 (1,40; 2,24)
	600 mg dosis única PO	GZR 200 mg dosis única	12	GZR	8,35 (7,38; 9,45) [†]	6,52 (5,16; 8,24)	1,62 (1,32; 1,98)
Antirretroviral VHC							
EBR	20 mg una vez por día	GZR 200 mg una vez por día	10	GZR	0,90 (0,63; 1,28)	0,87 (0,50; 1,52)	0,94 (0,77; 1,15)
GZR	200 mg una vez por día	EBR 20 mg una vez por día	10	EBR	1,01 (0,83; 1,24)	0,93 (0,76; 1,13)	1,02 (0,83; 1,24)
Inhibidores de la proteasa del VIH							
Atazanavir/ ritonavir	300 mg/100 mg una vez por día	EBR 50 mg una vez por día	10	EBR	4,76 (4,07; 5,56)	4,15 (3,46; 4,97)	6,45 (5,51; 7,54)
	300 mg/100 mg una vez por día	GZR 200 mg una vez por día	12	GZR	10,58 (7,78; 14,39)	6,24 (4,42; 8,81)	11,64 (7,96; 17,02)
Darunavir/ ritonavir	600 mg/100 mg dos veces por día	EBR 50 mg una vez por día	10	EBR	1,66 (1,35; 2,05)	1,67 (1,36; 2,05)	1,82 (1,39; 2,39)
	600 mg/100 mg dos veces por día	GZR 200 mg una vez por día	13	GZR	7,50 (5,92; 9,51)	5,27 (4,04; 6,86)	8,05 (6,33; 10,24)
Lopinavir/ ritonavir	400 mg/100 mg dos veces por día	EBR 50 mg una vez por día	10	EBR	3,71 (3,05; 4,53)	2,87 (2,29; 3,58)	4,58 (3,72; 5,64)

	400 mg/100 mg dos veces por día	GZR 200 mg una vez por día	13	GZR	12,86 (10,25; 16,13)	7,31 (5,65; 9,45)	21,70 (12,99; 36,25)
Ritonavir [‡]	100 mg dos veces por día	GZR 200 mg dosis única	10	GZR	2,03 (1,60; 2,56)	1,15 (0,60; 2,18)	1,88 (1,65; 2,14)
Inhibidores de la transferencia de las hebras de la integrasa del VIH							
Dolutegravir	50 mg dosis única	EBR 50 mg + GZR 200 mg una vez por día	12	EBR	0,98 (0,93; 1,04)	0,97 (0,89; 1,05)	0,98 (0,93; 1,03)
	50 mg dosis única	EBR 50 mg una vez + GZR 200 mg una vez por día	12	GZR	0,81 (0,67; 0,97)	0,64 (0,44; 0,93)	0,86 (0,79; 0,93)
Raltegravir	400 mg dosis única	EBR 50 mg dosis única	10	EBR	0,81 (0,57; 1,17)	0,89 (0,61; 1,29)	0,80 (0,55; 1,16)
	400 mg dos veces por día	GZR 200 mg una vez por día	11	GZR	0,89 (0,72; 1,09)	0,85 (0,62; 1,16)	0,90 (0,82; 0,99)
Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa del VIH							
Efavirenz	600 mg una vez por día	EBR 50 mg una vez por día	10	EBR	0,46 (0,36; 0,59)	0,55 (0,41; 0,73)	0,41 (0,28; 0,59)
	600 mg una vez por día	GZR 200 mg una vez por día	12	GZR	0,17 (0,13; 0,24)	0,13 (0,09; 0,19)	0,31 (0,25; 0,38)
Rilpivirina	25 mg una vez por día	EBR 50 mg + GZR 200 mg una vez por día	19	EBR	1,07 (1,00; 1,15)	1,07 (0,99; 1,16)	1,04 (0,98; 1,11)
	25 mg una vez por día	EBR 50 mg + GZR 200 mg una vez por día	19	GZR	0,98 (0,89; 1,07)	0,97 (0,83; 1,14)	1,00 (0,93; 1,07)
Inhibidor nucleótido de la transcriptasa inversa del VIH							
Tenofovir disoproxil fumarato	300 mg una vez por día	EBR 50 mg una vez por día	10	EBR	0,93 (0,82; 1,05)	0,88 (0,77; 1,00)	0,92 (0,81; 1,05)
	300 mg una vez por día	GZR 200 mg una vez por día	12	GZR	0,86 (0,65; 1,12)	0,78 (0,51; 1,18)	0,89 (0,78; 1,01)
Régimen para el VIH: Régimen de dosis fija							
Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato	150 mg/150 mg/200 mg/300 mg una vez al día	EBR 50 mg/ GZR 100 mg una vez por día	21	EBR	2,18 (2,02; 2,35)	1,91 (1,77; 2,05)	2,38 (2,19; 2,60)
		EBR 50 mg/ GZR 100 mg una vez por día	21	GZR	5,36 (4,48; 6,43)	4,59 (3,70; 5,69)	2,78 (2,48; 3,11)
Inmunosupresores							

Ciclosporina	400 mg dosis única	EBR 50 mg + GZR 200 mg una vez por día	14	EBR	1,98 (1,84; 2,13)	1,95 (1,84; 2,07)	2,21 (1,98; 2,47)
	400 mg dosis única	EBR 50 mg + GZR 200 mg una vez por día	14	GZR	15,21 (12,83; 18,04)	17,00 (12,94; 22,34)	3,39 (2,82; 4,09)
Mofetil micofenolato	1000 mg dosis única	EBR 50 mg + GZR 200 mg una vez por día	14	EBR	1,07 (1,00; 1,14)	1,07 (0,98; 1,16)	1,05 (0,97; 1,14)
	1000 mg dosis única	EBR 50 mg + GZR 200 mg una vez por día	14	GZR	0,74 (0,60; 0,92)	0,58 (0,42; 0,82)	0,97 (0,89; 1,06)
Prednisona	40 mg dosis única	EBR 50 mg + GZR 200 mg una vez por día	14	EBR	1,17 (1,11; 1,24)	1,25 (1,16; 1,35)	1,04 (0,97; 1,12)
	40 mg dosis única	EBR 50 mg + GZR 200 mg una vez por día	14	GZR	1,09 (0,95; 1,25)	1,34 (1,10; 1,62)	0,93 (0,87; 1,00)
Tacrolimus	2 mg dosis única	EBR 50 mg + GZR 200 mg una vez por día	16	EBR	0,97 (0,90; 1,06)	0,99 (0,88; 1,10)	0,92 (0,83; 1,02)
	2 mg dosis única	EBR 50 mg + GZR 200 mg una vez por día	16	GZR	1,12 (0,97; 1,30)	1,07 (0,83; 1,37)	0,94 (0,87; 1,02)
Tratamiento de sustitución de opiáceos							
Buprenorfina/ naloxona	8 mg/ 2 mg dosis única	EBR 50 mg dosis única	15	EBR	1,22 (0,98; 1,52)	1,13 (0,87; 1,46)	1,22 (0,99; 1,51)
	8-24 mg/ 2-6 mg una vez por día	GZR 200 mg una vez por día	12	GZR	0,80 (0,53; 1,22)	0,76 (0,40; 1,44)	0,69 (0,54; 0,88)
Metadona	20-120 mg una vez por día	EBR 50 mg una vez por día	10	EBR	1,71 (1,16; 2,51)	1,93 (1,30; 2,86)	1,86 (1,22; 2,83)
	20-150 mg una vez por día	GZR 200 mg una vez por día	12	GZR	1,03 (0,53; 1,97)	0,88 (0,36; 2,14)	0,77 (0,56; 1,04)
Agentes reductores de ácido							
Famotidina	20 mg dosis única	EBR 50 mg/ GZR 100 mg dosis única	16	EBR	1,05 (0,92; 1,18)	1,11 (0,98; 1,26)	1,03 (0,91; 1,17)
	20 mg dosis única	EBR 50 mg/ GZR 100 mg dosis única	16	GZR	1,10 (0,95; 1,28)	0,89 (0,71; 1,11)	1,12 (0,97; 1,30)

Pantoprazol	40 mg una vez por día	EBR 50 mg/ GZR 100 mg dosis única	16	EBR	1,05 (0,93; 1,18)	1,02 (0,92; 1,14)	1,03 (0,92; 1,17)
	40 mg una vez por día	EBR 50 mg/ GZR 100 mg dosis única	16	GZR	1,12 (0,96; 1,30)	1,10 (0,89; 1,37)	1,17 (1,02; 1,34)
Aglutinantes de fosfato							
Acetato de calcio	2668 mg dosis única	EBR 50 mg + GZR 100 mg dosis única	12	EBR	0,92 (0,75; 1,14)	0,86 (0,71; 1,04)	0,87 (0,70; 1,09)
	2668 mg dosis única	EBR 50 mg + GZR 100 mg dosis única	12	GZR	0,79 (0,68; 0,91)	0,57 (0,40; 0,83)	0,77 (0,61; 0,99)
Carbonato de sevelámero	2400 mg dosis única	EBR 50 mg + GZR 100 mg dosis única	12	EBR	1,13 (0,94; 1,37)	1,07 (0,88; 1,29)	1,22 (1,02; 1,45)
	2400 mg dosis única	EBR 50 mg + GZR 100 mg dosis única	12	GZR	0,82 (0,68; 0,99)	0,53 (0,37; 0,76)	0,84 (0,71; 0,99)
Estatinas							
Atorvastatina	20 mg dosis única	GZR 200 mg una vez por día	9	GZR	1,26 (0,97; 1,64)	1,26 (0,83; 1,90)	1,11 (1,00; 1,23)
Pravastatina	40 mg dosis única	EBR 50 mg + GZR 200 mg una vez por día	12	EBR	0,98 (0,93; 1,02)	0,97 (0,89; 1,05)	0,97 (0,92; 1,02)
	40 mg dosis única	EBR 50 mg + GZR 200 mg una vez por día	12	GZR	1,24 (1,00; 1,53)	1,42 (1,00; 2,03)	1,07 (0,99; 1,16)
Rosuvastatina	10 mg dosis única	EBR 50 mg + GZR 200 mg dosis única	11	EBR	1,09 (0,98; 1,21)	1,11 (0,99; 1,26)	0,96 (0,86; 1,08)
	10 mg dosis única	GZR 200 mg una vez por día	11	GZR	1,16 (0,94; 1,44)	1,13 (0,77; 1,65)	0,93 (0,84; 1,03)
	10 mg dosis única	EBR 50 mg + GZR 200 mg una vez por día	11	GZR	1,01 (0,79; 1,28)	0,97 (0,63; 1,50)	0,95 (0,87; 1,04)

Abreviaturas: EBR, elbasvir; GZR, grazoprevir; IV, intravenoso; PO, vía oral; EBR+GZR, administración de GZR y EBR como comprimidos separados; EBR/ GZR administración de EBR y GZR como comprimido de combinación de dosis fija única.

§AUC_{0-inf} para dosis única; AUC₀₋₂₄ para una vez por día

†AUC₀₋₂₄

‡No se han analizado dosis mayores de ritonavir en el estudio de interacción medicamentosa con GZR.

Tabla 7 - Interacciones medicamentosas: Cambios en la farmacocinética para el fármaco coadministrado en presencia de elbasvir, grazoprevir, o elbasvir y grazoprevir coadministrados

Fármaco coadministrado	Régimen del fármaco coadministrado	Administración de EBR y/o GZR	Régimen de EBR y/o GZR	N	Relación de la media geométrica [IC 90%] de la PK del fármaco coadministrado con/sin EBR y/o GZR (Sin efecto= 1,00)		
					AUC [§]	C _{max}	C _{valle} [†]
Sustrato de P-gp							
Digoxina	Digoxina 0,25 mg dosis única	EBR	50 mg una vez por día	18	1,11 (1,02; 1,22)	1,47 (1,25; 1,73)	--
Sustrato de CYP3A							
Midazolam	Midazolam 2 mg dosis única	GZR	200 mg una vez por día	11	1,34 (1,29; 1,39)	1,15 (1,01; 1,31)	--
Sustrato de CYP2C8							
Montelukast	Montelukast 10 mg dosis única	GZR	200 mg una vez por día	23	1,11 (1,01; 1,20)	0,92 (0,81; 1,06)	1,39 (1,25; 1,56)
Antirretroviral VHC							
GS-331007	Sofosbuvir 400 mg dosis única	EBR + GZR	50 mg + 200 mg una vez por día	16	1,13 (1,05; 1,21)	0,87 (0,78; 0,96)	1,53 (1,43; 1,63)
Sofosbuvir	Sofosbuvir 400 mg dosis única	EBR + GZR	50 mg + 200 mg una vez por día	16	2,43 (2,12; 2,79) [‡]	2,27 (1,72; 2,99)	--
Inhibidor de la proteasa del VIH							
Atazanavir/ ritonavir	Atazanavir 300 mg/ ritonavir 100 mg una vez por día	EBR	50 mg una vez por día	8	1,07 (0,98; 1,17)	1,02 (0,96; 1,08)	1,15 (1,02; 1,29)
	Atazanavir 300 mg/ ritonavir 100 mg una vez por día	GZR	200 mg una vez por día	11	1,43 (1,30; 1,57)	1,12 (1,01; 1,24)	1,23 (1,13; 1,34)
Darunavir/ ritonavir	Darunavir 600 mg/ ritonavir 100 mg dos veces por día	EBR	50 mg una vez por día	8	0,95 (0,86; 1,06)	0,95 (0,85; 1,05)	0,94 (0,85; 1,05)

	Darunavir 600 mg/ ritonavir 100 mg dos veces por día	GZR	200 mg una vez por día	13	1,11 (0,99; 1,24)	1,10 (0,96; 1,25)	1,00 (0,85; 1,18)
Lopinavir/ ritonavir	Lopinavir 400 mg/ ritonavir 100 mg dos veces por día	EBR	50 mg una vez por día	9	1,02 (0,93; 1,13)	1,02 (0,92; 1,13)	1,07 (0,97; 1,18)
	Lopinavir 400 mg/ ritonavir 100 mg dos veces por día	GZR	200 mg una vez por día	13	1,03 (0,96; 1,16)	0,97 (0,88; 1,08)	0,97 (0,81; 1,15)
Inhibidores de la transferencia de las hebras de la integrasa del VIH							
Dolutegravir	Dolutegravir 50 mg dosis única	EBR + GZR	50 mg + 200 mg una vez por día	12	1,16 (1,00; 1,34)	1,22 (1,05; 1,40)	1,14 (0,95; 1,36)
Raltegravir	Raltegravir 400 mg dosis única	EBR	50 mg dosis única	10	1,02 (0,81; 1,27)	1,09 (0,83; 1,44)	0,99 (0,80; 1,22) §
	Raltegravir 400 mg dos veces por día	GZR	200 mg una vez por día	11	1,43 (0,89; 2,30)	1,46 (0,78; 2,73)	1,47 (1,09; 2,00)
Inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del VIH							
Efavirenz	Efavirenz 600 mg una vez por día	EBR	50 mg una vez por día	7	0,82 (0,78; 0,86)	0,74 (0,67; 0,82)	0,91 (0,87; 0,96)
	Efavirenz 600 mg una vez por día	GZR	200 mg una vez por día	11	1,00 (0,96; 1,05)	1,03 (0,99; 1,08)	0,93 (0,88; 0,98)
Rilpivirina	Rilpivirina 25 mg una vez por día	EBR + GZR	50 mg + 200 mg una vez por día	19	1,13 (1,07; 1,20)	1,07 (0,97; 1,17)	1,16 (1,09; 1,23)
Inhibidor nucleótido de la transcriptasa inversa del VIH							
Tenofovir disoproxil fumarato	Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg una vez por día	EBR	50 mg una vez por día	10	1,34 (1,23; 1,47)	1,47 (1,32; 1,63)	1,29 (1,18; 1,41)
	Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg una vez por día	GZR	200 mg una vez por día	12	1,18 (1,09; 1,28)	1,14 (1,04; 1,25)	1,24 (1,10; 1,39)
	Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg una vez al día	EBR + GZR	50 mg + 100 mg una vez al día	13	1,27 (1,20; 1,35)	1,14 (0,95; 1,36)	1,23 (1,09; 1,40)
Régimen para el VIH: Régimen de dosis fija							
Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabina/	Elvitegravir 150 mg una vez al día	EBR/GZR	50 mg/100 mg una vez por día	22	1,10 (1,00; 1,21)	1,02 (0,93; 1,11)	1,31 (1,11; 1,55)

tenofovir disoproxil fumarato	Cobicistat 150 mg una vez al día	EBR/GZR	50 mg/100 mg una vez por día	22	1,49 (1,42; 1,57)	1,39 (1,29; 1,50)	--
	Emtricitabina 200 mg una vez al día	EBR/GZR	50 mg/100 mg una vez por día	22	1,07 (1,03; 1,10)	0,96 (0,90; 1,02)	1,19 (1,13; 1,25)
	Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg una vez por día	EBR/GZR	50 mg/100 mg una vez por día	22	1,18 (1,13; 1,24)	1,25 (1,14; 1,37)	1,20 (1,15; 1,26)
Inmunosupresores							
Ciclosporina	Ciclosporina 400 mg dosis única	EBR + GZR	50 mg + 200 mg una vez por día	14	0,96 (0,90; 1,02)	0,90 (0,85; 0,97)	1,00 (0,92; 1,08) §
Ácido micofenólico	Mofetil micofenolato 1000 mg dosis única	EBR + GZR	50 mg + 200 mg una vez por día	14	0,95 (0,87; 1,03)	0,85 (0,67; 1,07)	--
Prednisolona	Prednisona 40 mg dosis única	EBR + GZR	50 mg + 200 mg una vez por día	14	1,08 (1,01; 1,16)	1,04 (0,99; 1,09)	--
Prednisona	Prednisona 40 mg dosis única	EBR + GZR	50 mg + 200 mg una vez por día	14	1,08 (1,00; 1,17)	1,05 (1,00; 1,10)	--
Tacrolimus	Tacrolimus 2 mg dosis única	EBR + GZR	50 mg + 200 mg una vez por día	16	1,43 (1,24; 1,64)	0,60 (0,52; 0,69)	1,70 (1,49; 1,94) §
Anticonceptivo oral							
Etilil estradiol (EE)	0,03 mg EE/ 0,15 mg LNG dosis única	EBR	50 mg una vez por día	20	1,01 (0,97; 1,05)	1,10 (1,05; 1,16)	--
		GZR	200 mg una vez por día	20	1,10 (1,05; 1,14)	1,05 (0,98; 1,12)	
Levonorgestrel (LNG)		EBR	50 mg una vez por día	20	1,14 (1,04; 1,24)	1,02 (0,95; 1,08)	--
		GZR	200 mg una vez por día	20	1,23 (1,15; 1,32)	0,93 (0,84; 1,03)	--
Tratamiento de sustitución de opiáceos							
Buprenorfina	Buprenorfina 8 mg/ Naloxona 2 mg dosis única	EBR	50 mg una vez por día	15	0,98 (0,89; 1,08)	0,94 (0,82; 1,08)	0,98 (0,88; 1,09)
	Buprenorfina 8-24 mg/ Naloxona 2-6 mg una vez por día	GZR	200 mg una vez por día	12	0,98 (0,81; 1,19)	0,90 (0,76; 1,07)	--

R- Metadona	Metadona 20-120 mg una vez por día	EBR	50 mg una vez por día	10	1,03 (0,92; 1,15)	1,07 (0,95; 1,20)	1,10 (0,96; 1,26)
	Metadona 20- 150 mg una vez por día	GZR	200 mg una vez por día	12	1,09 (1,02; 1,17)	1,03 (0,96; 1,11)	--
S- Metadona	Metadona 20-120 mg una vez por día	EBR	50 mg una vez por día	10	1,09 (0,94; 1,26)	1,09 (0,95; 1,25)	1,20 (0,98; 1,47)
	Metadona 20-150 mg una vez por día	GZR	200 mg una vez por día	12	1,23 (1,12; 1,35)	1,15 (1,07; 1,25)	--
Estatinas							
Atorvastatina	Atorvastatina 10 mg dosis única	EBR + GZR	50 mg + 200 mg una vez por día	16	1,94 (1,63; 2,33)	4,34 (3,10; 6,07)	0,21 (0,17; 0,26)
	Atorvastatina 20 mg dosis única	GZR	200 mg una vez por día	9	3,00 (2,42; 3,72)	5,66 (3,39; 9,45)	--
Pravastatina	Pravastatina 40 mg dosis única	EBR + GZR	50 mg + 200 mg una vez por día	12	1,33 (1,09; 1,64) [¶]	1,28 (1,05; 1,55)	--
Rosuvastatina	Rosuvastatina 10 mg dosis única	EBR + GZR	50 mg + 200 mg una vez por día	12	2,26 (1,89; 2,69) [#]	5,49 (4,29; 7,04)	0,98 (0,84; 1,13)
		GZR	200 mg una vez por día	12	1,59 (1,33; 1,89) [#]	4,25 (3,25; 5,56)	0,80 (0,70; 0,91)
Abreviaturas: EBR, elbasvir; GZR, grazoprevir; EBR + GZR, administración de EBR y GZR como comprimidos por separado; EBR/GZR, administración de EBR y GZR como comprimido de combinación de dosis fija única [§] AUC _{0-inf} para la administración en dosis única; AUC ₀₋₂₄ para administración una vez por día; AUC ₀₋₁₂ para administración dos veces por día [†] C ₂₄ para administración una vez por día; C ₁₂ para administración dos veces por día [‡] N=14 [§] C ₁₂ [¶] N=10 [#] N=8							

Interacciones fármaco-alimentarias

ZEPATIER se puede tomar con alimentos o en forma independiente de ellos.

Interacciones del fármaco con hierbas

La coadministración de ZEPATIER con la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) está contraindicada.

Interacciones fármaco - laboratorio

No se han establecido interacciones con las pruebas de laboratorio clínico.

TOXICOLOGÍA

Toxicología general

Elbasvir

En perros se produjo fosfolipidosis en órganos linfoides asociados con el tracto gastrointestinal y resultó reversible al cesar el tratamiento. El Nivel Sin Efecto Adverso Observado (NOAEL) fue de 25 mg/kg/día (aproximadamente 1,6 veces la dosis clínica basada en el AUC). La relevancia clínica de la fosfolipidosis se desconoce.

No se identificó toxicidad de órgano objetivo. El NOAEL en ratas, perros, y ratones fue la dosis más alta analizada, 1000 mg/kg/día (aproximadamente 9, 7, y 63 veces la dosis clínica basada en el AUC, respectivamente).

Grazoprevir

Los órganos objetivo identificados en los estudios de toxicidad de dosis repetida fueron el sistema hepatobiliar, los órganos reproductores masculinos, y el tracto gastrointestinal. El margen de seguridad para dichos cambios fue > 80 veces la dosis clínica basándose en el AUC.

Mutagénesis y carcinogénesis

Elbasvir y grazoprevir no fueron genotóxicos en una batería de ensayos *in vitro* o *in vivo*, incluidos los ensayos de mutagénesis microbiana, aberraciones cromosómicas en células de ovario de hámster chino, y de micronúcleos de rata *in vivo*.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con elbasvir o grazoprevir.

Si ZEPATIER es administrado en un régimen que contiene ribavirina o sofosbuvir, la información sobre carcinogénesis y mutagénesis para ribavirina o sofosbuvir también resulta de aplicación a dicho régimen de combinación (ver la información para prescribir de ribavirina o sofosbuvir).

REACCIONES ADVERSAS

Reseña de las reacciones adversas al fármaco

Si ZEPATIER es administrado con ribavirina o sofosbuvir, consulte la información para prescribir de ribavirina o sofosbuvir para obtener una lista de las reacciones adversas asociadas a dichos fármacos.

El resumen de seguridad de ZEPATIER se basó en datos provenientes de dos ensayos controlados con placebo y de ocho ensayos clínicos Fase 2 y 3 no controlados, en los cuales participaron aproximadamente 2.000 sujetos con infección crónica por hepatitis C con enfermedad hepática compensada (con o sin cirrosis) que recibieron ZEPATIER con o sin ribavirina (ver Ensayos clínicos).

Reacciones adversas en sujetos que recibieron ZEPATIER solamente

El ensayo C-EDGE TN fue un ensayo Fase 3 controlado con placebo en sujetos naive (TN). Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia (eventos adversos relacionados con el fármaco por parte del investigador, todos los grados) que tuvieron lugar en C-EDGE TN con una frecuencia $\geq 10\%$ en sujetos tratados con ZEPATIER durante 12

semanas fueron fatiga y cefalea. Ningún sujeto tuvo reacciones adversas serias. La proporción de sujetos que discontinuaron el tratamiento en forma permanente por reacciones adversas fue de <1%.

En un análisis realizado en conjunto de ensayos clínicos Fase 2 y 3 tratados con ZEPATIER durante 12 semanas, las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia (más de 10% de los participantes) fueron fatiga y cefalea. La mayoría de las reacciones adversas fueron de gravedad leve. Ninguno de los sujetos tratados con ZEPATIER tuvo reacciones adversas serias. La proporción de sujetos que discontinuaron el tratamiento en forma permanente por reacciones adversas fue <1%. El tipo y la gravedad de las reacciones adversas en sujetos con cirrosis fueron comparables con lo observado en sujetos sin cirrosis.

Reacciones adversas en sujetos que recibieron ZEPATIER con ribavirina

El ensayo C-EDGE TE fue un ensayo Fase 3 abierto en sujetos con experiencia en tratamientos (TE). Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia que tuvieron lugar en C-EDGE TE con una frecuencia $\geq 10\%$ en participantes tratados con ZEPATIER con ribavirina durante 16 semanas fueron fatiga, cefalea, anemia y náuseas. La mayoría de las reacciones adversas fueron de gravedad leve. La proporción de sujetos tratados con ZEPATIER y ribavirina con reacciones adversas serias fue <1%. La proporción de sujetos que discontinuaron el tratamiento en forma permanente por reacciones adversas fue de 2%. El tipo y la severidad de las reacciones adversas en sujetos con cirrosis fueron comparables a lo observado en participantes sin cirrosis.

ZEPATIER en sujetos con enfermedad renal crónica avanzada

La seguridad de elbasvir y grazoprevir en comparación con placebo en sujetos con enfermedad renal crónica avanzada (deterioro renal grave o ERET, incluidos los pacientes en hemodiálisis) e infección por HCC genotipo 1 con enfermedad hepática compensada (con o sin cirrosis) se evaluó en 235 sujetos (C-SURFER) (ver Ensayos clínicos). Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia, que se produjeron con una frecuencia $\geq 10\%$ en sujetos tratados con ZEPATIER fueron náuseas y cefalea. La mayoría de las reacciones adversas fueron de gravedad leve. Ningún sujeto sufrió reacciones adversas serias, ni discontinuó el tratamiento por reacciones adversas.

Reacciones adversas al fármaco en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se llevan a cabo bajo condiciones muy específicas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos pueden no reflejar las observadas en la práctica y no se deben comparar con las tasas en ensayos clínicos de otro fármaco. La información sobre reacciones adversas al fármaco proveniente de ensayos clínicos es útil para identificar eventos adversos relacionados con el fármaco y para aproximar las tasas.

Reacciones adversas en participantes que reciben ZEPATIER solamente

En la Tabla 8 se presentan las reacciones adversas (eventos adversos cuya causalidad fue evaluada por el investigador como relacionada, todos los grados) que tuvieron lugar con una frecuencia $\geq 5\%$ en participantes tratados con ZEPATIER durante 12 semanas en el ensayo C-EDGE TN o con ZEPATIER durante 12 semanas en el análisis en conjunto de ensayos clínicos Fase 2 y 3.

Tabla 8 - Reacciones adversas que tuvieron lugar con una frecuencia $\geq 5\%$ en sujetos con infección por hepatitis C crónica tratados con ZEPATIER durante 12 semanas en C-EDGE TN, o con ZEPATIER durante 12 semanas, en los ensayos clínicos Fase 2 y 3 tomados en conjunto

	C-EDGE-TN		En conjunto [†]
	ZEPATIER N= 316 % (n) 12 semanas	Placebo N= 105 % (n) 12 semanas	ZEPATIER N= 834 % (n) 12 semanas
Fatiga	11% (35)	10% (10)	11% (94)
Cefalea	10% (31)	9% (9)	10% (86)
Náuseas	4% (14)	5% (5)	5% (43)
† Incluye los estudios C WORTHY, C-SCAPE, C-SALT, C-EDGE TN, C-EDGE CO-INFECTION, C-EDGE TE y P058			

El tipo y la gravedad de las reacciones adversas fueron comparables entre los sujetos tratados con ZEPATIER durante 8, 12, o 16 semanas.

Reacciones adversas al fármaco frecuentes en ensayos clínicos ($\geq 1\%$ a $< 5\%$)

Las reacciones adversas que tuvieron lugar en un análisis en conjunto de ensayos clínicos Fase 2 y 3 con una frecuencia de $\geq 1\%$ a $< 5\%$ en sujetos tratados con ZEPATIER durante 12 semanas se detallan a continuación por sistema del organismo (Tabla 9).

Tabla 9 - Eventos adversos que tuvieron lugar con una frecuencia $\geq 1\%$ a $< 5\%$ en sujetos con infección por hepatitis C crónica tratados con ZEPATIER durante 12 semanas en los ensayos clínicos Fase 2 y 3 tomados en conjunto

Sistema del organismo	Reacciones adversas al fármaco (%)
Trastornos gastrointestinales:	Dolor abdominal (2%), dolor abdominal superior (2%), constipación (2%), diarrea (3%), boca seca (1%), vómitos (1%)
Trastornos generales y afecciones en el sitio de administración:	Astenia (4%)
Trastornos del metabolismo y la nutrición:	Disminución del apetito (2%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:	Artralgia (2%), mialgia (2%)
Trastornos del sistema nervioso:	Mareos (2%)
Trastornos psiquiátricos:	Ansiedad (1%), depresión (1%), insomnio (3%), irritabilidad (2%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:	Alopecia (1%), prurito (1%)

Reacciones adversas en sujetos que recibieron ZEPATIER con ribavirina

En la Tabla 10 se presentan las reacciones adversas que tuvieron lugar en el ensayo C-EDGE TE con una frecuencia $\geq 5\%$ en sujetos tratados con ZEPATIER con ribavirina durante 16 semanas.

Tabla 10 - Reacciones adversas que tuvieron lugar con una frecuencia $\geq 5\%$ en participantes con infección por hepatitis C crónica tratados con ZEPATIER + ribavirina durante 16 semanas en el ensayo C-EDGE TE

	C-EDGE TE
	ZEPATIER + ribavirina
	N= 106
	% (n)
	16 semanas
Fatiga	25% (27)
Cefalea	17% (18)
Anemia	16% (17)
Náuseas	12% (13)
Prurito	9% (10)
Astenia	8% (9)
Dispepsia	6% (6)
Disnea	8% (9)
Disminución de la hemoglobina	7% (7)
Disnea de esfuerzo	6% (6)
Insomnio	6% (6)
Mialgia	6% (6)
Vómitos	6% (6)
Disminución del apetito	5% (5)
Tos	5% (5)
Irritabilidad	5% (5)
Exantema	5% (5)

Reacciones adversas al fármaco frecuentes en ensayos clínicos ($\geq 1\%$ a $< 5\%$)

Las reacciones adversas que tuvieron lugar en el ensayo C-EDGE TE con una frecuencia $\geq 1\%$ a $< 5\%$ en sujetos tratados con ZEPATIER con ribavirina durante 16 semanas se enumeran a continuación por sistema del organismo (Tabla 11).

Tabla 11 - Reacciones adversas que tuvieron lugar con una frecuencia de $\geq 1\%$ a $< 5\%$ en sujetos con infección por hepatitis C crónica tratados con ZEPATIER + ribavirina durante 16 semanas en el estudio C-EDGE TE

Sistema del organismo	Reacciones adversas al fármaco (%)
Trastornos del sistema hemático y linfático:	Anemia hemolítica (2%)
Trastornos cardíacos:	Palpitaciones (2%)

Trastornos oculares:	Ictericia ocular (2%)
Trastornos gastrointestinales:	Dolor abdominal (2%), constipación (3%), diarrea (4%), flatulencia (2%)
Trastornos hepato biliares:	Hiperbilirrubinemia (2%)
Análisis de laboratorio:	Disminución del nivel de hematocrito (2%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:	Artralgia (2%)
Trastornos del sistema nervioso:	Mareo (3%), disgeusia (3%), letargo (2%), deterioro de la memoria (2%), presíncope (2%)
Trastornos psiquiátricos:	Ansiedad (2%), depresión (3%), trastornos del sueño (3%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:	Alopecia (3%), sequedad de la piel (4%), prurito generalizado (2%), exantema maculo-papular (2%)

Hallazgos anormales hematológicos y de química clínica en sujetos que recibieron ZEPATIER con o sin ribavirina

Elevaciones tardías de ALT en suero

Durante los ensayos clínicos con ZEPATIER con o sin ribavirina, independientemente de la duración del tratamiento, <1% (13/1690) de los sujetos sufrió elevaciones de ALT de niveles normales a mayores a 5 veces el ULN, por lo general a la semana 8 de tratamiento o después de ella (tiempo de inicio promedio 10 semanas, rango 6 a 12 semanas). La mayoría de las elevaciones tardías de ALT se resolvieron durante el transcurso del tratamiento con ZEPATIER o después de finalizado el mismo. La frecuencia de las elevaciones tardías de ALT fue mayor en sujetos con mayores concentraciones plasmáticas de grazoprevir. La incidencia de elevaciones tardías de ALT no se vio afectada por la duración del tratamiento. La cirrosis no fue un factor de riesgo para las elevaciones tardías de ALT. (Ver Advertencias y precauciones, Hepáticas; Interacciones medicamentosas; Acción y farmacología clínica).

Elevaciones en bilirrubina sérica

Durante los ensayos clínicos con ZEPATIER con o sin ribavirina, independientemente de la duración del tratamiento, se observaron elevaciones en el nivel de bilirrubina superiores a 2,5 veces el ULN en 6% de los sujetos que recibían ZEPATIER con ribavirina, comparado con <1% en quienes recibían ZEPATIER solo. Dichos aumentos en el nivel de bilirrubina fueron predominantemente en bilirrubina indirecta y, por lo general, se observaron en asociación con la coadministración de ribavirina. Las elevaciones en bilirrubina típicamente no estuvieron asociadas con elevaciones en el nivel de ALT en suero.

Disminuciones en hemoglobina

Durante los ensayos clínicos con ZEPATIER con o sin ribavirina, el cambio promedio desde el basal en los niveles de hemoglobina en sujetos tratados con ZEPATIER durante 12 semanas fue -0,19 mmol/l (-0,3 g/dl) y con ZEPATIER con ribavirina durante 16 semanas fue aproximadamente -1,37 mmol/l (-2,2 g/dl). El nivel de hemoglobina declinó durante las primeras 8 semanas de tratamiento, permaneció bajo durante el resto del tratamiento, y se normalizó a niveles basales durante el seguimiento. Menos de 1% de los sujetos tratados con ZEPATIER con ribavirina presentaron disminuciones en

los niveles de hemoglobina a menos de 5,28 mmol/l (8,5 g/dl) durante el tratamiento. Ninguno de los sujetos tratados con ZEPATIER solamente tuvo niveles de hemoglobina inferiores a 5,28 mmol/l (8,5 g/dl).

ZEPATIER en sujetos con coinfección por el VHC/VIH-1

El tipo y la gravedad de las reacciones adversas en sujetos con coinfección por el VHC/VIH-1 (n= 298) fueron comparables a los de los sujetos sin coinfección por el VHC/VIH-1.

ZEPATIER en sujetos con enfermedad renal crónica avanzada

Las reacciones adversas que tuvieron lugar en el ensayo C-SURFER con una frecuencia $\geq 5\%$ en sujetos tratados con ZEPATIER durante 12 semanas se presentan en la Tabla 12.

Tabla 12 - Reacciones adversas que tuvieron lugar con una frecuencia $\geq 5\%$ en sujetos con enfermedad renal crónica avanzada e infección por hepatitis C crónica tratados con ZEPATIER en el ensayo C-SURFER

	ZEPATIER N= 122 % (n) 12 semanas	Placebo N= 113 % (n) 12 semanas
Náuseas	11% (14)	8% (9)
Cefalea	11% (14)	5% (6)
Fatiga	5% (6)	8% (9)

Reacciones adversas al fármaco frecuentes en ensayos clínicos ($\geq 1\%$ a $< 5\%$)

Las reacciones adversas que tuvieron lugar en el ensayo C-SURFER con una frecuencia de $\geq 1\%$ a $< 5\%$ en sujetos durante el tratamiento con ZEPATIER durante 12 semanas se enumeran a continuación por sistema del organismo (Tabla 13).

Tabla 13 - Reacciones adversas que tuvieron lugar con una frecuencia de $\geq 1\%$ a $< 5\%$ en sujetos con enfermedad renal crónica avanzada e infección por hepatitis C crónica tratados con ZEPATIER en el ensayo C-SURFER

Sistema del organismo	Reacciones adversas al fármaco (%)
Trastornos auditivos y del laberinto:	Tinnitus (2%)
Trastornos gastrointestinales:	Diarrea (2%), sequedad bucal (2%), dispepsia (2%), flatulencia (2%), vómitos (2%)
Trastornos generales y afecciones del sitio de administración:	Astenia (4%)
Análisis de laboratorio:	Aumento del nivel de creatina fosfoquinasa en sangre (2%)
Trastornos del metabolismo y la nutrición:	Disminución del apetito (2%)
Trastornos del sistema nervioso:	Mareo (3%)

Trastornos psiquiátricos:	Insomnio (4%)
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:	Sudoración nocturna (2%), prurito (2%)

Reacciones adversas en sujetos que recibieron ZEPATIER con sofosbuvir

La seguridad de ZEPATIER con sofosbuvir en sujetos naive con hepatitis C crónica de genotipo 3, se evaluó en 143 participantes (población de seguridad del estudio C-SWIFT). No se informó ninguna reacción adversa con una frecuencia $\geq 5\%$. Las reacciones adversas que tuvieron lugar con una frecuencia de $\geq 1\%$ a $< 5\%$ fueron diarrea (1%), fatiga (1%), náuseas (2%), y cefalea (3%). Ningún sujeto tratado con ZEPATIER tuvo reacciones adversas serias, y tampoco ningún sujeto discontinuó permanentemente el tratamiento por reacciones adversas (ver Ensayos clínicos).

Reacciones adversas post-comercialización

Trastornos hepatobiliares: Descompensación hepática, insuficiencia hepática.

ENSAYOS CLÍNICOS

Reseña de ensayos clínicos

La seguridad y eficacia de ZEPATIER (elbasvir + grazoprevir FDC) se evaluaron en 8 ensayos clínicos realizados en aproximadamente 1800 sujetos con infección por hepatitis C crónica (HCC) con genotipo (GT) 1, 3, o 4 con enfermedad hepática compensada (con o sin cirrosis).

En la Tabla 14 se proporciona una reseña de los ensayos.

Tabla 14 - Resumen de los diseños de ensayos clínicos en el tratamiento de la infección por hepatitis C crónica

Ensayo	Población	Ramas del estudio y duración (Cantidad de participantes tratados)	Diseño del ensayo
C-EDGE TN (P060)	GT 1, 4 TN con o sin cirrosis	<ul style="list-style-type: none"> ZEPATIER durante 12 semanas (N= 306) Placebo durante 12 semanas (N= 105) 	Ensayo randomizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes TN con infección de GT 1, o 4, con o sin cirrosis. Los sujetos fueron randomizados según una relación 3:1 a: ZEPATIER durante 12 semanas (ITG), o a placebo durante 12 semanas, seguido por un tratamiento abierto con ZEPATIER durante 12 semanas (DTG).
C-EDGE CO-INFECTION (P061)	GT 1, 4 TN con o sin cirrosis Coinfección VHC/VIH-1	<ul style="list-style-type: none"> ZEPATIER durante 12 semanas (N= 217) 	Ensayo abierto realizado en sujetos TN coinfectados por VHC/VIH-1, con infección de genotipo 1 o 4, con o sin cirrosis. Los sujetos recibieron ZEPATIER durante 12 semanas.
C-SURFER (P052)	GT 1 TN o TE con o sin cirrosis	<ul style="list-style-type: none"> EBR[¶] + GZR[¶] durante 12 semanas (N= 122) 	Ensayo randomizado, doble ciego, controlado con placebo en sujetos con infección de GT 1, con o sin cirrosis, con ERC en estadio 4 (TFGe 15-29 ml/min/1,73 m ²), o en estadio 5

	Enfermedad renal crónica (ERC)	<ul style="list-style-type: none"> • Placebo durante 12 semanas (N= 113) 	(TFGe <15 ml/min/1,73 m ²), incluidos sujetos en hemodiálisis, TN o que habían fracasado en un tratamiento previo con IFN o peg-IFN ±RBV. Los sujetos fueron randomizados según una relación 1:1 a uno de los grupos de tratamiento siguientes: EBR + GZR durante 12 semanas (ITG), o placebo durante 12 semanas, seguido por un tratamiento abierto con ZEPATIER durante 12 semanas (DTG). Asimismo, 11 sujetos recibieron EBR + GZR en forma abierta durante 12 semanas (rama PK intensiva).
C-WORTHY (P035)	GT 1, 3 TN con o sin cirrosis TE respondedor nulo con o sin cirrosis TN con coinfección por VHC/VIH-1 sin cirrosis	<ul style="list-style-type: none"> • EBR[¶] + GZR[¶] durante 8, 12, o 18 semanas (N= 31, 136 y 63, respectivamente) • EBR[¶] + GZR[¶] + RBV[†] durante 8, 12, o 18 semanas (N=60, 152 y 65, respectivamente) 	Ensayo de ramas múltiples, y en etapas múltiples, randomizado y abierto, que incorporó a participantes con infección de GT 1 o 3 TN o que habían fracasado con un tratamiento previo peg-IFN ± RBV. En la etapa en que se evaluó una duración de tratamiento menor en participantes con infección de GT 1b sin cirrosis, los sujetos fueron randomizados según una relación 1:1 a EBR + GZR con o sin RBV durante 8 semanas. En la etapa que evaluó a participantes TN con infección de GT 3 sin cirrosis, los sujetos fueron randomizados a EBR + GZR con RBV durante 12 o 18 semanas. En las demás etapas, los sujetos con infección de GT 1 con o sin cirrosis que eran TN (con o sin coinfección por VHC/VIH-1) o respondedores nulos a peg-IFN + RBV, fueron randomizados a EBR + GZR con o sin RBV durante 8, 12, o 18 semanas.
C-SCAPE (P047)	GT 4 TN sin cirrosis	<ul style="list-style-type: none"> • EBR[¶] + GZR[¶] durante 12 semanas (N=10) • EBR[¶] + GZR[¶] + RBV[†] durante 12 semanas (N=10) 	Ensayo randomizado y abierto que incorporó a sujetos TN con infección de genotipo 4 sin cirrosis. Los sujetos fueron randomizados según una relación 1:1 a EBR + GZR durante 12 semanas o a EBR + GZR + RBV durante 12 semanas.
C-EDGE TE (P068)	GT 1, 4 TE con o sin cirrosis y con o sin coinfección VHC/VIH-1	<ul style="list-style-type: none"> • ZEPATIER durante 12 o 16 semanas (N= 105, y 101, respectivamente) • ZEPATIER + RBV[†] durante 12 o 16 semanas (N= 104 y 104 respectivamente) 	Ensayo randomizado, abierto en sujetos con infección de GT 1 o 4, con o sin cirrosis, con o sin coinfección por VHC/VIH-1, que habían fracasado con un tratamiento previo con peg-IFN + RBV. Los sujetos fueron randomizados según una relación 1:1:1:1 a uno de los grupos de tratamiento siguientes: ZEPATIER durante 12 semanas, ZEPATIER + RBV durante 12 semanas, ZEPATIER durante 16 semanas, o ZEPATIER + RBV durante 16 semanas.
C- SALVAGE (P048)	GT 1 TE con régimen inhibidor de la	<ul style="list-style-type: none"> • EBR[¶] + GZR[¶] + RBV durante 12 semanas (N=79) 	Ensayo abierto en sujetos con infección de GT 1, con o sin cirrosis, que habían fracasado con un tratamiento previo con boceprevir, simeprevir, o telaprevir en combinación con peg-

	proteasa [‡] del VHC, con o sin cirrosis		IFN + RBV. Los sujetos recibieron EBR + GZR + RBV durante 12 semanas.
C-SWIFT (P074)	GT 1, 3 TN con o sin cirrosis	<ul style="list-style-type: none"> • ZEPATIER + sofosbuvir[§] durante 8 o 12 semanas en GT 3 (N=15 y N=26, respectivamente) • ZEPATIER + sofosbuvir[§] durante 4, 6 u 8 semanas en GT 1 (N=31, 50 y 21, respectivamente) 	<p>Estudio abierto de ZEPATIER + sofosbuvir en sujetos con infección de GT 1 o 3. Los sujetos no cirróticos, con infección de GT 3, fueron randomizados (1:1) a 8 o 12 semanas de tratamiento, y los cirróticos con infección de GT 3 recibieron 12 semanas de tratamiento.</p> <p>Los sujetos no cirróticos con infección de GT 1 fueron randomizados (1:1) a 4 o 6 semanas de tratamiento, y los cirróticos con infección de GT 1 fueron randomizados (1:1) a 6 u 8 semanas de tratamiento.</p>
<p>GT = Genotipo TN = Tratamiento naive TE = Con experiencia en tratamientos (fracasos con un tratamiento previo con interferón [IFN] o peginterferón alfa [peg-IFN] con o sin ribavirina (RBV) o intolerantes a un tratamiento anterior) ITG = Grupo de tratamiento inmediato DTG = Grupo de tratamiento demorado ERC = Enfermedad renal crónica Pbo = Placebo [†]EBR = elbasvir 50 mg; GZR= grazoprevir 100 mg; EBR + GZR= coadministrados como agentes únicos. [†]RBV se administró a una dosis diaria total de 800 mg a 1400 mg basada en el peso (ver Posología y forma de administración) [‡]Fracaso en un tratamiento previo con boceprevir, telaprevir, o simeprevir en combinación con peg-IFN + RBV. [§]La dosis de sofosbuvir fue de 400 mg una vez por día</p>			

El criterio de valoración principal fue la respuesta virológica sostenida en todos los ensayos, y se definió como un nivel de ARN del VHC inferior al límite de cuantificación (LLOQ) a las 12 semanas posteriores a culminar el tratamiento (SVR= respuesta virológica sostenida). Durante estos ensayos clínicos los valores de ARN del VHC se midieron empleando la prueba COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman HCV (versión 2.0) con un LLOQ de 15 UI/ml de ARN del VHC, con excepción del estudio C-WORTHY y C-SCAPE, en los cuales la valoración tuvo un LLOQ de 25 UI/ml de ARN del VHC.

Ensayos clínicos en sujetos naive con infección por hepatitis C crónica de genotipo 1 y 4

Los datos demográficos y las características basales para los sujetos naive con infección por hepatitis C crónica de genotipo 1, o 4, tratados con ZEPATIER durante 12 semanas en los ensayos C-EDGE TN, C-EDGE CO-INFECTION, C-SURFER, C-WORTHY, y C-SCAPE se suministran en la Tabla 15.

Tabla 15 - Características demográficas y basales de los participantes naive con infección por hepatitis C crónica de genotipo 1 y 4 con o sin cirrosis, tratados con ZEPATIER durante 12 semanas

Ensayo	C-EDGE TN (P060)	C-EDGE CO-INFECCIÓN (Coinfección VHC/VIH-1) (P061)	C-SURFER (ERC estadio 4- 5, inclusive hemodiálisis) (P052)	C-WORTHY (P035)	C-SCAPE (P047)	Todos los estudios
Régimen	ZEPATIER 12 semanas N=306 n (%)	ZEPATIER 12 semanas N=217 n (%)	EBR + GZR 12 semanas N=101 n (%)	EBR + GZR 12 semanas N=103 n (%)	EBR + GZR 12 semanas N=10 n (%)	N=737 n (%)
Características						
Edad (años)						
Media (DE)	52 (11)	49 (9)	57 (9)	51 (12)	45 (7)	52 (11)
Sexo						
Masculino	168 (55)	182 (84)	74 (73)	66 (64)	6 (60)	496 (67)
Raza						
Blanca	190 (62)	166 (76)	51 (50)	88 (85)	8 (80)	503 (68)
Negra o afroamericana	59 (19)	38 (18)	46 (46)	10 (10)	1 (10)	154 (21)
Asiática	45 (15)	6 (3)	3 (3)	2 (2)	1 (10)	57 (8)
Otra	12 (4)	7 (3)	1 (<1)	3 (3)	0 (0)	23 (3)
Genotipo IL28B						
CC	98 (32)	77 (35)	26 (26)	26 (25)	3 (30)	230 (31)
No-CC	206 (67)	140 (65)	73 (72)	77 (75)	7 (70)	503 (68)
Desconocido	2 (<1)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	0 (0)	4 (<1)
Genotipo VHC						
1a	157 (51)	144 (66)	53 (52)	72 (70)	0 (0)	426 (58)
1b	131 (43)	44 (20)	48 (48)	29 (28)	0 (0)	252 (34)
1-Otro	0 (0)	1 (<1)	0 (0)	2 (2)	0 (0)	3 (<1)
4	18 (6)	28 (13)	0 (0)	0 (0)	10 (100)	56 (8)
ARN del VHC basal						
>800.000 UI/ml	215 (70)	127 (59)	56 (55)	85 (83)	7 (70)	490 (66)
Estado de la cirrosis*						
No cirrótico	236 (77)	182 (84)	97 (96)	74 (72)	10 (100)	599 (81)
Cirrótico	70 (23)	35 (16)	4 (4)	29 (28)	0 (0)	138 (19)
Estadio de la Fibrosis hepática (puntaje METAVIR) †*						
F0 a F2	201 (66)	159 (73)	74 (73)	66 (64)	10 (100)	510 (69)
F3	35 (11)	23 (11)	11 (11)	8 (8)	0 (0)	77 (10)
F4	70 (23)	35 (16)	4 (4)	29 (28)	0 (0)	138 (19)
Coinfectados VHC/VIH	0 (0)	217 (100)	0 (0)	30 (29)	0 (0)	247 (34)

† Mediante biopsia de hígado o por pruebas no invasivas.

* 12 sujetos en el estudio C-SURFER con datos de fibrosis incompletos se contaron como no cirróticos, y no están incluidos en el estadio de fibrosis hepática.

Resultados del estudio

La Tabla 16 presenta los resultados del tratamiento para ZEPATIER en sujetos naive de los ensayos C-EDGE TN, C-EDGE CO-INFECTION, C-SURFER, C-WORTHY, y C-SCAPE, y de datos tomados en conjunto provenientes de dichos ensayos. En los ensayos C-EDGE TN y C-SURFER, se presentan los resultados del tratamiento para los participantes tratados con ZEPATIER en los grupos de tratamiento inmediato y en la rama de PK intensiva. En los ensayos C-WORTHY y C-SCAPE, el agregado de RBV a los regímenes no mostró mejoras en los resultados del tratamiento. Por lo tanto, en la Tabla 16 sólo se presentan las ramas de tratamiento de 12 semanas sin RBV.

Tabla 16 - Resultados después de 12 semanas de tratamiento en sujetos naive, con o sin cirrosis con infección por hepatitis C crónica genotipos 1 o 4

Ensayo	C-EDGE TN (P060)	C-EDGE CO-INFECTION (Coinfección VHC/VIH-1) (P061)	C-SURFER (ERC estadio 4-5, inclusive hemodiálisis) (P052)	C-WORTHY (P035)	C-SCAPE (P047)	Todos los estudios
Régimen	ZEPATIER 12 semanas N= 306	ZEPATIER 12 semanas N= 217	EBR + GZR 12 semanas N= 101	EBR + GZR 12 semanas N= 103	EBR + GZR 12 semanas N= 10	N= 737
SVR general	95% (291/306)	95% (206/217)	95% (96/101)	94% (97/103)	90% (9/10)	95% (699/737)
IC 95% [¶]	(92,0; 97,2)	(91,1; 97,4)	(88,8; 98,4)	(87,7; 97,8)	(55,5; 99,8)	(93,0; 96,3)
Resultados para los sujetos sin SVR						
Fracaso virológico durante el tratamiento [#]	<1% (1/306)	0% (0/217)	0% (0/101)	2% (2/103)	0% (0/10)	<1% (3/737)
Recidiva	3% (10/306)	3% (7/217)	0% (0/101)	2% (2/103)	0% (0/10)	3% (19/737)
Otro [†]	1% (4/306)	2% (4/217)	5% (5/101)	2% (2/103)	10% (1/10)	2% (16/737)
SVR por genotipo						
GT 1a	92% (144/157)	94% (136/144)	98% (52/53)	93% (67/72)	----	94% (399/426)
GT 1b [‡]	98 (129/131)	96% (43/45)	92% (44/48)	97% (30/31)	----	96% (246/255)
GT 4	100% (18/18)	96% (27/28)	---	---	90% (9/10)	96% (54/56)
SVR por estado de cirrosis						
No cirróticos [§]	94% (223/236)	94% (171/182)	95% (92/97)	93% (69/74)	90% (9/10)	94% (564/599)
Cirróticos	97% (68/70)	100% (35/35)	100% (4/4)	97% (28/29)	----	98% (135/138)
SVR por estado del VIH						

Monoinfectado por el VHC	95% (291/306)	----	95% (96/101)	97% (71/73)	90% (9/10)	95% (467/490)
Coinfectado VHC/VIH-1	----	95% (206/217)	----	87% (26/30)	----	94% (232/247)

¶ Intervalo de confianza basado en el método Clopper-Pearson.

Incluye a participantes con rebrote virológico.

† Otros incluyen a los sujetos que discontinuaron el tratamiento por eventos adversos, los que se perdieron para el seguimiento, o los que fueron retirados.

‡ Incluye los subtipos del genotipo 1 diferentes a 1a o 1b.

§ Incluye a 1 participante con estado cirrótico "desconocido" en el estudio C-SCAPE.

Ninguno de los sujetos infectados por el VIH-1 cambió su régimen de tratamiento antirretroviral por pérdida de la supresión del ARN del VIH-1 en plasma. En los sujetos naive, los resultados del tratamiento fueron congruentes en aquellos con o sin cirrosis compensada, y en sujetos con o sin coinfección por el VHC/VIH-1. Los resultados del tratamiento fueron congruentes en los participantes con ERC avanzada o sin dicha enfermedad, incluidos los sujetos sometidos a hemodiálisis.

Ensayo clínico con 8 semanas de tratamiento en sujetos naive sin cirrosis, con infección por hepatitis C crónica de genotipo 1 b

En el ensayo C-WORTHY, fueron tratados sujetos naive con HCC de genotipo 1b sin cirrosis con EBR + GZR con o sin RBV durante 8 semanas.

Las características demográficas y basales para los sujetos naive sin cirrosis y sin coinfección por el VIH-1, con infección por HCC de genotipo 1b tratados con ZEPATIER durante 8 semanas se proporcionan a continuación.

En el ensayo C-WORTHY, sujetos naive con HCC de genotipo 1b sin cirrosis fueron tratados con EBR + GZR con o sin RBV durante 8 semanas. En sujetos tratados con EBR + GZR sin RBV, la mediana de las edades fue de 56 años (rango: 28 a 71 años); 42% fueron hombres; 81% de raza blanca; 19% de raza negra o afroamericanos; 3% fueron hispánicos o latinos; la media del índice de masa corporal fue de 28 kg/m²; 87% tuvieron niveles de ARN del VHC basales mayores a 800.000 UI/ml; 90% tuvieron alelos no C/C de IL28B (CT o TT); y 100% tuvieron niveles plaquetarios ≥ 100 10³/microl y de albúmina $\geq 3,5$ g/dl basales por biopsia hepática o pruebas no invasivas, todos eran no cirróticos y 94% (29/31) tuvieron puntajes METAVIR de F0-F2, y los otros 2 participantes tuvieron un puntaje METAVIR de F3.

Resultados del estudio

Los resultados del tratamiento en sujetos naive con genotipo 1b sin cirrosis que recibieron EBR + GZR durante 8 semanas en el ensayo C-WORTHY se presentan en la Tabla 17. El agregado de RBV no mostró mejorar los resultados del tratamiento observados con EBR + GZR.

Tabla 17 - C-WORTHY: Resultados del tratamiento después de 8 semanas de tratamiento en sujetos naive sin cirrosis, con infección por hepatitis C crónica de genotipo 1b

Ensayo	C-WORTHY
---------------	-----------------

	(P035)
Régimen	EBR + GZR 8 semanas N=31
SVR general	94% (29/31)
IC al 95%	(78,6; 99,2)
Resultado para los sujetos sin SVR	
Fracaso virológico durante el tratamiento	0 (0/31)
Recidiva	6% (2/31)
SVR por estadio de fibrosis hepática	
Metavir F0 a F2	97% (28/29)
Metavir F3	50% (1/2)
† Basado en el método de Clopper-Pearson.	

Ensayos clínicos en sujetos con experiencia en tratamientos con infección por hepatitis C crónica de genotipo 1 o 4

Ensayo C-EDGE TE - Sujetos con experiencia en tratamientos que fracasaron con un tratamiento previo con PEG-IFN con RBV

En la Tabla 18 se proporcionan las características demográficas y basales para los sujetos con experiencia en tratamientos, con infección HCC de genotipo 1 o 4, que fracasaron con un tratamiento previo con PEG-IFN y RBV.

Tabla 18 - C-EDGE TE: Características demográficas y basales para los sujetos con experiencia en tratamientos, con infección por hepatitis C crónica de genotipo 1 o 4, que fracasaron con un tratamiento previo con PEG-IFN y RBV con o sin cirrosis

Ensayo	C-EDGE TE (P068)			
	ZEPATIER 12 semanas N=105 n (%)	ZEPATIER + RBV 12 semanas N=104 n (%)	ZEPATIER 16 semanas N=101 n (%)	ZEPATIER + RBV 16 semanas N=104 n (%)
Características				
Edad (Años)				
Media (DE)	56 (10)	55 (8)	55 (10)	55 (10)
Sexo				
Masculino	66 (63)	72 (69)	67 (66)	63 (61)
Raza				
Blanca	66 (63)	70 (67)	72 (71)	78 (75)
Negra o afroamericana	23 (22)	24 (23)	9 (9)	15 (14)
Asiática	15 (14)	9 (9)	18 (18)	8 (8)
Otra	1 (<1)	1 (<1)	2 (2)	3 (3)
Genotipo IL28B				
CC	20 (19)	16 (15)	25 (25)	20 (19)
No CC	84 (80)	86 (83)	76 (75)	84 (81)
Faltante	1 (<1)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
Genotipo VHC				
1a	61 (58)	60 (58)	48 (48)	58 (56)
1b	34 (32)	29 (28)	48 (48)	36 (35)
1-Otro	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	2 (2)
4	9 (9)	15 (14)	5 (5)	8 (8)
ARN VHC basal (UI/ml)				
> 800.000 UI/ml	84 (80)	75 (72)	83 (82)	76 (73)
Estado de cirrosis				
No cirróticos	68 (65)	69 (66)	65 (64)	68 (65)
Cirróticos	37 (35)	35 (34)	36 (36)	36 (35)

Estadio de la Fibrosis hepática (puntaje METAVIR) †				
F0 a F2	49 (47)	55 (53)	53 (52)	55 (53)
F3	19 (18)	14 (13)	12 (12)	13 (12)
F4	37 (35)	35 (34)	36 (36)	36 (35)
Coinfectados VHC/VIH	6 (6)	5 (5)	6 (6)	4 (4)
† Por biopsia de hígado o pruebas no invasivas				

Resultados del estudio

En la Tabla 19 se presentan los resultados del tratamiento en sujetos tratados con ZEPATIER con o sin RBV durante 12 o 16 semanas.

Tabla 19 - Ensayo C-EDGE TE: Resultados del tratamiento después de 12 o 16 semanas de tratamiento en sujetos con experiencia en tratamientos, que fracasaron con un tratamiento previo con peg-IFN y RBV con o sin cirrosis, con hepatitis C crónica genotipo 1 o 4.

Ensayo	C-EDGE TE (P068)			
	ZEPATIER 12 semanas N=105	ZEPATIER + RBV 12 semanas N=104	ZEPATIER 16 semanas N=101	ZEPATIER + RBV 16 semanas N=104
SVR general	92% (97/105)	94% (98/104)	93% (94/101)	97% (101/104)
IC 95% ^φ	(85,5; 96,7)	(87,9; 97,9)	(86,2; 97,2)	(91,8; 99,4)
Resultado para los participantes sin SVR				
Fracaso virológico durante el tratamiento [#]	0% (0/105)	0% (0/104)	2% (2/101)	0% (0/104)
Recidiva	6% (6/105)	6% (6/104)	4% (4/101)	0% (0/104)
Otro [†]	2% (2/105)	0% (0/104)	1% (1/101)	3% (3/104)
SVR por genotipo				
GT 1a	90% (55/61)	93% (56/60)	94% (45/48)	95% (55/58)
GT 1b [‡]	100% (35/35)	97% (28/29)	96% (46/48)	100% (38/38)
GT 4	78% (7/9)	93% (14/15)	60% (3/5)	100% (8/8)
SVR por estado de cirrosis				
No cirrótico	94% (64/68)	97% (67/69)	92% (60/65)	96% (65/68)
Cirrótico	89% (33/37)	89% (31/35)	94% (34/36)	100% (36/36)
SVR por respuesta a un tratamiento previo contra el VHC				
Fracaso virológico durante el tratamiento [¶]	89% (62/70)	91% (60/66)	92% (60/65)	95% (63/66)

Recidivante	100% (35/35)	100% (38/38)	94% (34/36)	100% (38/38)
SVR por estado del VIH				
Monoinfectado por el VHC	92% (91/99)	94% (93/99)	94% (89/95)	97% (97/100)
Coinfectado por VHC/ VIH	100% (6/6)	100% (5/5)	83% (5/6)	100% (4/4)
^φ Basado en el método Clopper-Pearson [#] Incluye a participantes con rebrote virológico o reactivación viral. [†] Otro incluye a los sujetos que discontinuaron por evento adverso, que se perdieron para el seguimiento, o que fueron retirados. [‡] Incluye a los subtipos del genotipo 1 diferentes a 1a o 1b. [¶] Incluye a los sujetos con respuesta nula y parcial				

Se logró una Respuesta virológica (SVR) general en el 92% y 97% de los sujetos que recibieron ZEPATIER durante 12 semanas y ZEPATIER + RBV durante 16 semanas, respectivamente. La SVR fue de 100% en los sujetos previamente recidivantes que recibieron ZEPATIER durante 12 semanas, independientemente del genotipo o de la presencia de cirrosis. La SVR fue de 100% en los sujetos con genotipo 1b que recibieron ZEPATIER durante 12 semanas, independientemente de la presencia de cirrosis o de respuesta a un tratamiento previo contra el VHC.

Entre los sujetos con genotipo 1a o 4 y con respuesta nula o parcial, la mayor respuesta se logró con la administración de ZEPATIER + RBV durante 16 semanas. En los sujetos que recibieron ZEPATIER + RBV durante 16 semanas, los resultados del tratamiento fueron congruentes en participantes con o sin cirrosis, y ningún sujeto fue calificado como fracaso virológico. Se logró SVR en 93% de los sujetos que recibieron ZEPATIER + RBV durante 16 semanas; 90% de los sujetos que recibieron solo ZEPATIER durante 16 semanas; 90% en sujetos que recibieron ZEPATIER + RBV durante 12 semanas; y 84% en sujetos que recibieron solo ZEPATIER durante 12 semanas.

No se observaron fracasos virológicos para el VIH-1 en participantes que habían fracasado con un tratamiento previo con peg-IFN + RBV con coinfección por el VHC/VIH-1. En sujetos con experiencia previa en tratamientos, los resultados fueron congruentes en sujetos con o sin cirrosis compensada y en sujetos con o sin coinfección por el VHC/VIH-1.

Ensayo C-SALVAGE - Sujetos con experiencia en tratamientos que fracasaron con un tratamiento previo de PEG-IFN + RBV + una terapia con inhibidores de la proteasa del VHC (boceprevir, simeprevir, o telaprevir)

En la Tabla 20 se presentan las características demográficas y basales para el ensayo C-SALVAGE, para sujetos que fracasaron con un tratamiento previo con peg-IFN + RBV con un inhibidor de la proteasa del VHC con infección de genotipo 1, con o sin cirrosis, tratados con GZR + EBR + RBV durante 12 semanas.

Tabla 20 - C-SALVAGE: Características demográficas y basales para sujetos con experiencia en tratamientos que habían fracasado con un tratamiento previo de Peg-IFN + RBV + un tratamiento con inhibidores de la proteasa del VHC (boceprevir, simeprevir, o telaprevir)

Ensayo	C-SALVAGE
--------	-----------

	(P048)
Régimen	EBR 50 mg + GZR 100 mg + RBV 12 semanas N=79 n (%)
Características	
Edad (Años)	
Media (DE)	54 (10)
Sexo	
Masculino	46 (58)
Raza	
Blanca	77 (97)
Negra o afroamericana	2 (3)
Genotipo IL28B	
CC	2 (3)
No CC	77 (97)
Genotipo VHC	
1a	30 (38)
1b	49 (62)
ARN VHC basal(UI/ml)	
> 800.000 UI/ml	50 (63)
Estado de cirrosis	
No cirróticos	45 (57)
Cirróticos	34 (43)
Estadio de la Fibrosis hepática (puntaje METAVIR)†	
F0 a F2	37 (47)
F3	8 (10)
F4	34 (43)
Sustituciones de NS3 asociadas a resistencia en la línea basal	
Ausencia	43 (54)
Presencia	36 (46)
† Por biopsia hepática o pruebas no invasivas	

Resultados del estudio

El resultado del tratamiento en sujetos tratados con ZEPATIER con ribavirina durante 12 semanas se presenta en la Tabla 21.

Tabla 21 - C-SALVAGE: Resultado del tratamiento en participantes con experiencia en tratamientos que fracasaron con un tratamiento previo con Peg-IFN + RBV + un tratamiento con inhibidores de la proteasa del VHC (boceprevir, simeprevir, o telaprevir)

Ensayo	C-SALVAGE (P048)
Régimen	EBR 50 mg + GZR 100 mg + RBV 12 semanas N=79
SVR General	96% (76/79)
IC 95%†	(89,3; 99,2)
Resultado para sujetos sin SVR	
Fracaso virológico durante el tratamiento	0% (0)
Recidiva	4% (3/79)
Otro‡	0% (0)
SVR por genotipo	
1a	93% (28/30)
1b	98% (48/49)
SVR por estado de la cirrosis	
No cirróticos	98% (44/45)
Cirróticos	94% (32/34)
Sustituciones de NS3 asociadas a resistencia en la línea basal	
Ausencia	100% (43/43)
Presencia	92% (33/36)
† Basado en el método de Clopper-Pearson	
‡ Otro incluye a los participantes que discontinuaron el tratamiento por eventos adversos, por perderse para el seguimiento, o por haber sido retirados del estudio.	

La SVR general se logró en 96% (76/79) de los sujetos que recibieron EBR + GZR + RBV durante 12 semanas. El 4% (3/79) de los participantes no logró SVR por recidiva. Los resultados del tratamiento fueron congruentes en participantes con genotipo 1a y genotipo 1b, en participantes con respuesta diferente a un tratamiento previo contra el VHC, y en participantes con o sin cirrosis. Asimismo, fueron congruentes en participantes con o sin sustituciones de NS3 asociadas a resistencia en la línea basal (ver Microbiología).

Basándose en la falta de impacto de las sustituciones de NS3 asociadas a resistencia en la línea basal sobre los resultados del tratamiento, y en los análisis de eficacia entre participantes con experiencia en tratamientos en los ensayos C-SALVAGE y C-EDGE TE, el régimen de tratamiento recomendado para pacientes con experiencia en tratamientos que fracasaron con peg-IFN + RBV con boceprevir, simeprevir, o telaprevir es el siguiente: para recidivantes con genotipo 1,

administre ZEPATIER durante 12 semanas; para sujetos con genotipo 1b con fracasos virológicos previos durante el tratamiento, administre ZEPATIER durante 12 semanas; y para sujetos con genotipo 1a con fracasos virológicos previos durante el tratamiento, administre ZEPATIER + RBV durante 16 semanas (ver Posología y forma de administración).

Ensayo clínico en participantes con enfermedad renal crónica avanzada con infección por hepatitis C crónica de genotipo 1

En la Tabla 22 se proporcionan las características demográficas y basales para el ensayo C-SURFER, para los sujetos con infección de genotipo 1, con o sin cirrosis, con enfermedad renal crónica avanzada (ERC), en Estadio 4 (TFGe 15-29 ml/min/1,73 m²) o Estadio 5 (TFGe <15 ml/min/1,73 m²), incluidos los sujetos en hemodiálisis, naive, o que habían fracasado con un tratamiento previo con IFN o peg-IFN ± RBV.

Tabla 22 - C-SURFER: Características demográficas y basales en sujetos con enfermedad renal crónica avanzada, naive o que habían fracasado con un tratamiento previo con IFN o Peg-IFN ± RBV, con o sin cirrosis, con infección por hepatitis C crónica de genotipo 1

Ensayo	C-SURFER (P052)
Régimen	EBR + GZR 12 semanas N=122 n (%)
Características	
Edad (Años)	
Media (DE)	57 (9)
Sexo	
Masculino	92 (75)
Raza	
Blanca	61 (50)
Negra o afroamericana	55 (45)
Asiática	5 (4)
Otra	1 (<1)
Genotipo IL28B	
CC	32 (26)
No CC	88 (72)
Dato faltante	2 (2)
Genotipo VHC	
1a	63 (52)

1b	59 (48)
1-Otro	0 (0)
ARN VHC basal (UI/ml)	
> 800.000 UI/ml	69 (57)
Estado de cirrosis	
No cirróticos	115 (94)
Cirróticos	7 (6)
Estadio de la fibrosis hepática (puntaje METAVIR) †	
F0 a F2	87 (71)
F3	13 (11)
F4	7 (6)
Sin indicios de cirrosis por el biomarcador	15 (12)
Estadios de la ERC	
Estadio 4	22 (18)
Estadio 5	100 (82)
Hemodiálisis	92 (75)
Estado del tratamiento previo contra el VHC	
Naive	101 (83)
Con experiencia en tratamientos	21 (17)
† Por biopsia hepática o pruebas no invasivas	

Resultados del estudio

Los resultados del estudio en sujetos tratados con ZEPATIER durante 12 semanas en el grupo de tratamiento inmediato y en la rama de PK intensiva se presentan en la Tabla 23.

Tabla 23 - Ensayo C-SURFER: Resultados del tratamiento en sujetos con enfermedad renal crónica avanzada naive, o que habían fracasado con un tratamiento previo con IFN o peg-IFN ± RBV, con o sin cirrosis, con infección por hepatitis C crónica de genotipo 1

Ensayo	C-SURFER (P052)
Régimen	EBR + GZR 12 semanas N=122†
SVR General	94% (115/122)†
IC 95%#	(88,5; 97,7)

Resultado para participantes sin SVR	
Fracaso virológico durante el tratamiento	0% (0/122)
Recidiva	<1% (1/122)
Otro [‡]	5% (6/122)
SVR por genotipo	
GT 1a	97% (61/63)
GT 1b [§]	92% (54/59)
SVR por estado de cirrosis	
No cirróticos	95% (109/115)
Cirróticos	86% (6/7)
SVR por estado de tratamiento previo contra el VHC	
Naive	95% (96/101)
Con experiencia en tratamientos	90% (19/21)
SVR por estado de hemodiálisis	
No	97% (29/30)
Sí	93% (86/92)
SVR por estadio de enfermedad renal crónica	
Estadio 4	100% (22/22)
Estado 5	93% (93/100)
<p>¶ Incluye a los sujetos en la rama de PK intensiva.</p> <p># Basado en el método de Clopper-Pearson.</p> <p>† Se logró SVR en 99% (115/116) de los sujetos en la población del análisis primario preestablecida, la cual excluyó a quienes no habían recibido al menos una dosis del tratamiento del estudio, y a aquellos con datos faltantes por muerte o por discontinuación prematura del estudio por motivos no relacionados con la respuesta al tratamiento.</p> <p>‡ Otro incluye a los sujetos que discontinuaron el tratamiento por eventos adversos, por perderse para el seguimiento, o por haber sido retirados del estudio.</p> <p>§ Incluye subtipos del genotipo 1 diferentes a 1a o 1b.</p>	

Ensayo clínico en participantes naive con infección por hepatitis C crónica de genotipo 3

En la Tabla 24 se proporcionan las características demográficas y basales de los sujetos en el estudio C-SWIFT, en individuos naive con HCC de genotipo 3 con o sin cirrosis, sin coinfección por el VIH-1, tratados con ZEPATIER + sofosbuvir durante 8 o 12 semanas.

Tabla 24 - Estudio C-SWIFT: Características demográficas y basales en sujetos naive, con o sin cirrosis, con infección por hepatitis C crónica de genotipo 3

Ensayo	C-SWIFT (P074)	
	ZEPATIER + Sofosbuvir 8 semanas N=15 n (%)	ZEPATIER + Sofosbuvir 12 semanas N=26 n (%)
Características		
Edad (Años)		
Media (DE)	51 (10)	48 (11)
Sexo		
Masculino	11 (73)	18 (69)
Raza		
Blanca	15 (100)	26 (100)
Genotipo IL28B		
CC	6 (40)	9 (35)
No CC	9 (60)	17 (65)
ARN VHC basal		
> 800.000 UI/ml	7 (47)	14 (54)
Estado de cirrosis		
No cirróticos	15 (100)	14 (54)
Cirróticos	0 (0)	12 (46)
Estadio de la Fibrosis hepática (puntaje METAVIR)		
†		
F0 a F2	14 (93)	11 (42)
F3	1 (7)	3 (12)
F4	0 (0)	12 (46)
† Por biopsia hepática o pruebas no invasivas		

Resultados del estudio

En la Tabla 25 se presentan los resultados del estudio en los sujetos tratados con ZEPATIER + sofosbuvir durante 8 o 12 semanas.

Tabla 25 - Estudio C-SWIFT: Resultados del tratamiento en sujetos naive, con o sin cirrosis, con infección por hepatitis C crónica de genotipo 3

Estudio	C-SWIFT (P074)

Régimen	ZEPATIER + Sofosbuvir	ZEPATIER + Sofosbuvir
	8 semanas N= 15	12 semanas N= 26
SVR General	93% (14/15)	92% (24/26)
IC 95%‡	(68,1; 99,8)	(74,9; 99,1)
Resultado para participantes sin SVR		
Fracaso virológico durante el tratamiento	0% (0/15)	0% (0/26)
Recidiva	7% (1/15)	4% (1/26)
Otro†	0% (0/15)	4% (1/26)
SVR por estado de cirrosis		
No cirróticos	93% (14/15)	100% (14/14)
Cirrótico	---	83% (10/12)
‡ Basado en el método de Clopper-Pearson.		
† Otro incluye a los sujetos que discontinuaron el tratamiento por eventos adversos, por perderse para el seguimiento, o por haber sido retirados del estudio.		

Se logró SVR general en 92% (24/26) de los sujetos naive con genotipo 3 con o sin cirrosis que recibieron ZEPATIER con sofosbuvir durante 12 semanas y en 93% (14/15) de los sujetos naive sin cirrosis que recibieron ZEPATIER con sofosbuvir durante 8 semanas. Sobre la base de los resultados generales, incluida la SVR en pacientes con cirrosis, se recomienda un régimen de tratamiento de EBR + GZR con sofosbuvir durante 12 semanas para sujetos naive con genotipo 3 con o sin cirrosis.

SOBREDOSIS

La experiencia de sobredosis de ZEPATIER en seres humanos es limitada. No se dispone de un antídoto específico para sobredosis con ZEPATIER. En caso de sobredosis, se recomienda controlar al paciente en busca de signos y síntomas de reacciones adversas e instituir el tratamiento sintomático apropiado.

La hemodiálisis no elimina a elbasvir ni a grazoprevir ya que elbasvir y grazoprevir se ligan fuertemente a las proteínas plasmáticas (ver Acción y farmacología clínica).

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247; 0800-444-8694

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777

PRESENTACIONES

ZEPATIER se presenta en envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura ambiente (15-30°C) en su envase original. Proteger de la humedad.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 58.307

Fabricado por: **MSD International GmbH**, Ballydine, Kilsheelan, Clonmel, Co. Tipperary, Irlanda.

Acondicionado primaria y secundariamente por: **Schering-Plough Labo N.V.**, Industriepark 30, Heist-op-den-berg, CP 2220, Bélgica.

Importado y comercializado en Argentina por: **MSD Argentina S.R.L.**, Cazadores de Coquimbo 2841/57 piso 4, Munro (B1605AZE), Vicente López, Prov. de Buenos Aires. Tel.: 6090-7200. www.msd.com.ar

Directora Técnica: Cristina B. Wiede, Farmacéutica.

Última revisión ANMAT: Mar/2022

MU-MK5172A-00001167-AR-PC-T

Canada 245140 – Mar/2021