

1. NOMBRE DEL PRODUCTO, DENOMINACIÓN COMÚN INTERNACIONAL DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS, CONCENTRACIÓN, FORMA FARMACÉUTICA**ZEPATIER®**

GRAZOPREVIR 100 mg + ELBASVIR 50 mg
Comprimidos Recubiertos

2. COMPOSICIÓN POR UNIDAD DE DOSIS

Cada comprimido recubierto contiene:

Ingredientes Activos:

Grazoprevir	100 mg
Elbasvir	50 mg

Ingredientes Inactivos:

Excipientes c.s.p.

3. INFORMACIÓN CLÍNICA**3.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS**

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

Sin ribavirina:

- en pacientes que no han recibido tratamiento (TN, por sus siglas en inglés) para los genotipos (GT, por sus siglas en inglés) 1 o 4, y para pacientes previamente tratados (TE, por sus siglas en inglés) que han recaído luego de la terapia con peginterferón alfa + ribavirina (PR, por sus siglas en inglés) (12 semanas)
- en pacientes con GT1, TE, que han recaído luego de tratamiento previo con PR + inhibidor de proteasa (PI, por sus siglas en inglés) (12 semanas)
- en pacientes TN con GT1b, que no presentan cirrosis (8 semanas)
- en pacientes con GT1b, TE, que han tenido falla virológica durante el tratamiento previo con PR o PR+PI (12 semanas)

Con ribavirina:

- en pacientes con GT1a, TE, con falla virológica durante el tratamiento previo con PR o PR+PI (16 semanas)
- en pacientes con GT4, TE que han tenido falla virológica durante tratamiento previo con PR (16 semanas)

Con sofosbuvir:

- en pacientes TN con GT3 (12 semanas)

(Véase **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**)

Pacientes geriátricos (> 65 años de edad):

Se incluyó un número limitado de pacientes geriátricos (N=187) en los estudios clínicos. No se observó una diferencia global en la seguridad o eficacia en estos pacientes (véase **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Poblaciones especiales**).

Pacientes pediátricos (< 18 años de edad):

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ZEPATIER® en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad.

3.2 DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**Consideraciones para la dosificación**

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

Regímenes de dosis recomendados en adultos

ZEPATIER® es un producto de combinación de dosis fija de dos fármacos que contiene 50 mg de elbasvir y 100 mg de grazoprevir en un solo comprimido. La dosificación recomendada de ZEPATIER® es un comprimido tomado por vía oral una vez al día con o sin alimentos (véase el **Cuadro 1 y ACCIÓN FARMACOLÓGICA**). No se puede realizar un ajuste de la dosis para esta combinación de dosis fija.

Régimen de tratamiento y duración de la terapia

El Cuadro 1 que se presenta a continuación proporciona el régimen y duración de tratamiento recomendados con ZEPATIER® de acuerdo con la población de pacientes y el genotipo en pacientes mono infectados con el virus de la Hepatitis C (HCV, por sus siglas en inglés) y coinfectados con HCV/virus de inmunodeficiencia humana (HIV, por sus siglas en inglés) tipo 1 con o sin cirrosis.

Cuadro 1: Regímenes de dosificación y duración recomendados para ZEPATIER® para el tratamiento de la infección por hepatitis C crónica en pacientes con o sin cirrosis

Tratamiento ^p	Duración
Pacientes con genotipo 1 o 4, TN^{&} o TE con recaída luego de PR^β; o pacientes con genotipo 1, TE con recaída luego de PR+PI[*]	
ZEPATIER®	12 semanas (se pueden considerar 8 semanas en pacientes con genotipo 1b [†] que no han recibido tratamiento, sin fibrosis o cirrosis significativas [‡])
Pacientes con genotipo 1, TE, con fracaso virológico durante el tratamiento con PR o PR+PI[§] Pacientes con genotipo 4, TE con fracaso virológico durante el tratamiento con PR	
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
Pacientes TN para el Genotipo 3	
ZEPATIER® con sofosbuvir [§]	12 semanas
^p Remítase a la monografía de los productos farmacéuticos que se utilicen en combinación con ZEPATIER® para obtener instrucciones de dosificación específicas. ^{&} TN: Sin tratamiento previo. ^β PR-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 pacientes con subtipos conocidos del genotipo 1 distintos a 1a o 1b. [‡] Pacientes sin fibrosis o cirrosis clínicamente significativa según se determinó mediante una biopsia hepática (es decir, METAVIR F0-F2) o mediante pruebas no invasivas. [§] Los pacientes con fracasos virológicos durante el tratamiento son pacientes que han tenido una respuesta nula, respuesta parcial, rebote virológico, o intolerancia al tratamiento previo. [¶] En estudios 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) administrada en dos dosis divididas, con alimentos. Para obtener mayor información sobre la dosificación de ribavirina y las modificaciones de la dosis, remítase a la información para prescripción de ribavirina. [#] Los pacientes con deterioro renal severo (Tasas de Filtración Glomerular estimada [eGFR, por sus siglas en inglés] <30 ml/min/1.73 m ²) o con enfermedad renal terminal (ESRD, por sus siglas en inglés) deben recibir ZEPATIER® 12 semanas sin ribavirina (véase DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN, Deterioro renal severo y ESRD). [§] Véase Deterioro renal severo y enfermedad renal terminal (ESRD).	

Coinfección por HCV/HIV 1

Se ha establecido la seguridad y eficacia de ZEPATIER® en pacientes con HCV genotipo 1 y 4 coinfectados por HIV-1 que no han recibido tratamiento previo, así como en pacientes con HCV genotipo 1 que han recibido tratamiento previo. La recomendación de dosificación para estos pacientes es la misma que en el Cuadro 1.

Deterioro renal severo y ESRD

En pacientes con genotipo 1 con deterioro renal severo (eGFR) < 30 ml/min/1.73 m² o con ESRD, incluidos pacientes que reciben hemodiálisis, administrar ZEPATIER® sin ribavirina de acuerdo con las duraciones del tratamiento del Cuadro 1 (véase **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Poblaciones especiales**). En el caso de pacientes con genotipo 1a que han recibido tratamiento previo con fracaso virológico durante el tratamiento y deterioro renal severo o con ESRD, se puede considerar una duración del tratamiento de 12 semanas de ZEPATIER® sin ribavirina (véase **INFORMACIÓN PRECLÍNICA SOBRE SEGURIDAD O ESTUDIOS CLÍNICOS**).

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ZEPATIER® en pacientes con genotipo 4 así como de ZEPATIER® con sofosbuvir en pacientes con genotipo 3 con deterioro renal severo (eGFR) <30 ml/min/1.73 m² o con ESRD, incluidos pacientes que reciben hemodiálisis.

Deterioro hepático

ZEPATIER® se puede utilizar según la recomendación en pacientes con deterioro hepático leve (Child-Pugh A). ZEPATIER® está contraindicado en pacientes con deterioro hepático moderado o severo (Child-Pugh B y C) debido al incremento significativo esperado en la concentración de grazoprevir en plasma (véase **CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Hepático, y ACCIÓN FARMACOLÓGICA**).

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ZEPATIER® en pacientes que están a la espera de un trasplante hepático o en receptores de trasplante hepático. La concentración de grazoprevir en plasma aumenta si ZEPATIER® se coadministra con ciclosporina. La coadministración con ciclosporina está contraindicada (véase **CONTRAINDICACIONES**).

Coinfección por HCV/HBV (virus de la hepatitis B)

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de ZEPATIER® en pacientes coinfectados por HCV/HBV.

Dosis faltante

En caso de que se omita una dosis de ZEPATIER® y aún no hayan transcurrido más de 16 horas de la hora en la que usualmente se toma ZEPATIER®, se debe indicar al paciente que tome ZEPATIER® lo más pronto posible y que tome luego la siguiente dosis de ZEPATIER® a la hora usual. Si han transcurrido más de 16 horas desde la hora en la que usualmente se toma ZEPATIER®, entonces se debe indicar al paciente que NO debe tomar la dosis faltante y que tome la siguiente dosis según el cronograma de administración de dosis usual. Se debe indicar a los pacientes que no tomen una dosis doble.

3.3 CONTRAINDICACIONES

- Pacientes con hipersensibilidad a este fármaco o a cualquier ingrediente de la formulación o componente del envase. Para conocer el listado completo, véase **LISTA DE EXCIPIENTES**.
- Si ZEPATIER® se administra con ribavirina o sofosbuvir, las contraindicaciones para ribavirina o sofosbuvir también se aplican a este régimen de combinación. Remítase al inserto del producto de ribavirina o sofosbuvir para obtener la lista de las contraindicaciones para ribavirina o sofosbuvir.
- ZEPATIER® está contraindicado en pacientes con deterioro hepático moderado o severo (véase **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Hepático, REACCIONES ADVERSAS y ACCIÓN FARMACOLÓGICA**).
- ZEPATIER® está contraindicado con inhibidores del polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B (OATP1B) que se sabe o se espera que aumenten significativamente las concentraciones plasmáticas de grazoprevir, inductores fuertes del citocromo P4503A (CYP3A), o efavirenz.

Cuadro 2 – Fármacos que están contraindicados con ZEPATIER®

Mecanismo de interacción	Comentario clínico	Fármacos que están contraindicados con ZEPATIER®*
Inhibición de OATP1B por el fármaco coadministrado (véase ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Interacciones farmacológicas)	Puede aumentar el riesgo de elevaciones de la alanina aminotransferasa (ALT, por sus siglas en inglés) debido a un incremento significativo en las concentraciones de grazoprevir en plasma, seguido de disminuciones en las concentraciones de elbasvir y grazoprevir en plasma durante la coadministración continua (debido a la fuerte inducción de CYP3A).	Antimicrobianos Rifampicina
	Puede aumentar el riesgo de elevaciones de la ALT con inhibidores de OATP1B que se sabe o se espera que aumenten significativamente las concentraciones de grazoprevir en plasma	Medicamentos para el HIV atazanavir darunavir lopinavir saquinavir tipranavir Inmunosupresores Ciclosporina
Fuerte inducción de CYP3A por los fármacos coadministrados (véase ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Interacciones farmacológicas)	Puede producir la pérdida de respuesta virológica a ZEPATIER® debido a las disminuciones significativas en las concentraciones de elbasvir y grazoprevir en plasma	Anticonvulsivantes fenitoína, carbamazepina Productos herbales Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>) Medicamentos para el HIV efavirenz [†]
* Este cuadro no es una lista completa de todos los fármacos que inducen fuertemente el CYP3A. Esta tabla puede no incluir todos los inhibidores de OATP1B que aumentan significativamente las concentraciones de grazoprevir en plasma. [†] Efavirenz está incluido como un fuerte inductor de CYP3A en este cuadro, dado que la coadministración redujo la exposición a grazoprevir en ≥ 80% (véase el Cuadro 5)		

3.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Potencial para la reactivación del virus de la hepatitis B (HBV): Antes de iniciar el tratamiento con ZEPATIER®, examine a todos los pacientes para detectar evidencia de infección por HBV actual o previa. Se han notificado casos de reactivación del HBV, incluidos aquellos que resultan en hepatitis fulminante,

insuficiencia hepática y muerte, durante el tratamiento con el virus de la hepatitis C (HCV) y/o posterior al tratamiento con regímenes que contienen antivirales de acción directa (DAA, por sus siglas en inglés) contra la HCV en pacientes coinfectados por el HBV (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Potencial para la Reactivación del Virus de la Hepatitis B**).

General

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

Potencial para la Reactivación del Virus de la Hepatitis B

Se han notificado casos de Reactivación del HBV, incluidos aquellos que resultan en hepatitis fulminante, insuficiencia hepática y muerte en pacientes coinfectados por HCV/HBV que estaban sometidos o terminaron el tratamiento con DAA. Para disminuir el riesgo de reactivación del HBV en los pacientes coinfectados con HBV, pruebas del HBV debe realizarse en todos los pacientes antes del inicio del tratamiento con HCV. Los pacientes con serología positiva para el HBV (HBsAg positivo) y los pacientes con evidencia serológica de infección por HBV resuelta (es decir, HBsAg negativo y anti-HBc positivo) deben ser monitoreados y tratados de acuerdo con las guías de práctica clínica actuales para manejar el potencial de reactivación del HBV (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Monitoreo y Pruebas de Laboratorio**). En caso de una mayor replicación del HBV, inicie el tratamiento adecuado contra la hepatitis B.

Riesgos asociados con la combinación con ribavirina

Si ZEPATIER® se administra con ribavirina, las advertencias y precauciones para ribavirina, incluida la advertencia acerca de evitar los embarazos, también se aplican a este régimen de combinación. Remítase a la monografía del producto de ribavirina para conocer la lista de advertencias y precauciones para ribavirina.

Riesgos asociados con la combinación con sofosbuvir

Si ZEPATIER® se administra con sofosbuvir, las advertencias y precauciones para sofosbuvir, también se aplican a este régimen de combinación. Remítase a la información de prescripción de sofosbuvir para conocer la lista de advertencias y precauciones para sofosbuvir.

Interacciones farmacológicas

La coadministración de ZEPATIER® con inhibidores de OATP1B que se sabe o se espera que aumenten de manera significativa las concentraciones de grazoprevir en plasma está contraindicada (véase **CONTRAINDICACIONES e INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS U OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN, Efectos de otros fármacos sobre ZEPATIER®**).

El uso concomitante de ZEPATIER® con inductores fuertes de CYP3A o efavirenz puede disminuir de manera significativa las concentraciones de elbasvir y grazoprevir en plasma y puede producir una reducción del efecto terapéutico de ZEPATIER®. Por lo tanto, el uso de ZEPATIER® con inductores fuertes de CYP3A o efavirenz está contraindicado (véase **CONTRAINDICACIONES e INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS U OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN, Efectos de otros fármacos sobre ZEPATIER®**).

El uso concomitante de ZEPATIER® con inductores moderados de CYP3A puede disminuir las concentraciones de elbasvir y grazoprevir en plasma y puede producir una reducción del efecto terapéutico de ZEPATIER®. Por lo tanto, no se recomienda el uso de ZEPATIER® con inductores moderados de CYP3A (véase **INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS U OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN, Efectos de otros fármacos sobre ZEPATIER® y el Cuadro 3**).

El uso concomitante de ZEPATIER® con inhibidores fuertes de CYP3A aumenta las concentraciones de elbasvir y grazoprevir. No se recomienda la coadministración de ZEPATIER con ciertos inhibidores fuertes de CYP3A (véase **INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS U OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN, Efectos de otros fármacos sobre ZEPATIER® y el Cuadro 3**).

La concentración de grazoprevir en plasma aumenta si ZEPATIER® se coadministra con ciclosporina. La coadministración con ciclosporina está contraindicada (véase **CONTRAINDICACIONES**).

Véase el Cuadro 3 para conocer los pasos para evitar o tratar estas posibles y conocidas interacciones farmacológicas significativas, incluso para conocer las recomendaciones de dosificación. Se debe tener en cuenta la posibilidad de que se produzcan interacciones farmacológicas antes y durante la terapia con ZEPATIER®; revisar los medicamentos concomitantes durante la terapia con ZEPATIER®; y monitorear para observar reacciones adversas asociadas con los fármacos concomitantes (véase **CONTRAINDICACIONES e INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS U OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**).

Hepático

Aumento del riesgo de elevaciones de la ALT

Durante los estudios clínicos con ZEPATIER® con o sin ribavirina, < 1% de los participantes presentaron elevaciones de la ALT desde los niveles normales hasta más de 5 veces el límite superior de lo normal (ULN, por sus siglas en inglés), generalmente durante o después de la semana 8 de tratamiento. Las elevaciones de la ALT fueron típicamente asintomáticas y la mayoría desapareció con la terapia en curso o al finalizar la terapia. Las tasas más altas de elevaciones tardías de la ALT se produjeron en mujeres (2% [1/652]), participantes asiáticos (2% [4/165]), y participantes ≥ 65 años de edad (2% [3/187]) (véase **REACCIONES ADVERSAS**).

Las pruebas de laboratorio hepáticas se deben llevar a cabo antes de la terapia, en la semana 8 de tratamiento, y según se indique desde el punto de vista clínico. Para los pacientes que reciben 16 semanas de terapia, las pruebas de laboratorio hepáticas adicionales se deben llevar a cabo en la semana 12 de tratamiento.

- Se debe indicar a los pacientes que consulten de inmediato con su profesional de la salud en caso de que presenten fatiga, debilidad, falta de apetito, náuseas y vómitos, ictericia o cambios de color en las heces.
- Se debe discontinuar la administración de ZEPATIER® si los niveles de la ALT siguen siendo superiores a 10 veces el ULN en forma persistente o si están acompañados de signos o síntomas de inflamación del hígado o aumento de la bilirrubina conjugada, la fosfatasa alcalina o el Índice Normalizado Internacional (INR, por sus siglas en inglés).

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 severo (Child-Pugh B y Child-Pugh C, respectivamente) debido a la falta de experiencia en seguridad y eficacia clínica en estas poblaciones de pacientes, el incremento esperado en la exposición a grazoprevir (aproximadamente 5 o 12 veces, respectivamente), y el aumento del riesgo de elevaciones tardías de la ALT (véase **CONTRAINDICACIONES Y ACCIÓN FARMACOLÓGICA**).

Pacientes con trasplante hepático

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ZEPATIER® en pacientes que están a la espera de un trasplante de hígado o en receptores de un trasplante de hígado.

Poblaciones especiales

Pacientes pediátricos (< 18 años de edad)

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ZEPATIER® en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad.

Pacientes geriátricos (> 65 años de edad)

Los estudios clínicos de ZEPATIER® con o sin ribavirina incluyeron a 187 participantes de 65 años de edad y mayores. Si bien se observaron concentraciones de elbasvir y grazoprevir en plasma más altas en participantes de 65 años de edad y mayores, no se observaron diferencias globales en cuanto a la seguridad o eficacia entre los participantes de 65 años de edad y mayores y los participantes más jóvenes (véase **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**).

Deterioro renal

En pacientes con deterioro renal severo (eGFR <30 ml/min/1.73 m²) o con enfermedad renal terminal (ESRD), incluidos pacientes que reciben hemodiálisis, se recomienda administrar ZEPATIER® sin ribavirina (véase **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y ACCIÓN FARMACOLÓGICA**).

Otros genotipos del HCV

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ZEPATIER® en pacientes infectados con los genotipos 2, 5 y 6 del HCV (véase **INDICACIONES TERAPÉUTICAS**).

Coinfección por HCV/HIV-1

La coadministración de ZEPATIER® con inhibidores de OATP1B que se sabe o se espera que aumenten significativamente las concentraciones de grazoprevir en plasma (incluidos inhibidores de la proteasa del HIV) está contraindicada. El uso de ZEPATIER® con inductores fuertes de CYP3A o efavirenz está contraindicado. No se recomienda el uso de ZEPATIER® con inductores moderados de CYP3A y la combinación de dosis fija de elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (véase **INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS U OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN**).

Coinfección por HCV/HBV

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de ZEPATIER® en pacientes con HCV coinfectados con HBV. Se ha notificado la reactivación del HBV durante el tratamiento y el posterior al tratamiento con DAA en pacientes coinfectados con HBV que no estaban recibiendo tratamiento para la infección por HBV (ver **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Potencial para la Reactivación del Virus de la Hepatitis B**).

Monitoreo y Pruebas de Laboratorio

La depuración del HCV puede conducir a una mayor replicación del HBV en pacientes coinfectados con HCV y HBV; los pacientes coinfectados deben ser monitoreados por signos clínicos y de laboratorio (Por ejemplo, HBsAg, anti-HBc, ADN del HBV, niveles séricos de aminotransferasa, bilirrubina) para la reactivación del HBV o brotes 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**).

Debido a que la función hepática puede mejorar durante el tratamiento con ZEPATIER®, puede ser requerido el monitoreo de ciertos parámetros de laboratorio y/o medicamentos concomitantes. Para mayor orientación véase **INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS U OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN, Efectos de ZEPATIER® sobre otros fármacos**.

TOXICOLOGÍA

Toxicología General

Elbasvir

Se produjo fosfolipidosis en órganos linfoides asociados con el tracto gastrointestinal en perros y fue reversible luego del cese del tratamiento. El Nivel sin efecto adverso observado (NOAEL, por sus siglas en inglés) fue 25

mg/kg/día (aproximadamente 1.6 veces la dosis clínica basada en el área bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés)). Se desconoce la relevancia clínica de la fosfolipidosis.

No se identificó toxicidad en ningún órgano objetivo. El NOAEL en ratas, perros y ratones fue la dosis más alta evaluada, 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 estos cambios fue >80 veces la dosis clínica basado en el AUC.

Mutagénesis y carcinogénesis

Elbasvir y grazoprevir no fueron genotóxicos en un grupo de ensayos *in vitro* o *in vivo*, incluida mutagénesis microbiana, aberración cromosómica en células de ovario de hámster chino, y en ensayos de micronúcleo de rata *in vivo*.

No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad con elbasvir o grazoprevir.

Si ZEPATIER® se administra en un régimen que contiene ribavirina o sofosbuvir, la información para ribavirina o sofosbuvir sobre la carcinogénesis y mutagénesis también se aplica a este régimen de combinación (véase **los insertos de ribavirina o sofosbuvir**).

Recomendar a los pacientes que se pongan en contacto con su profesional de la salud (médico o farmacéutico) para pedir consejo o para cualquier aclaración sobre el uso del producto.

3.5 INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS U OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Resumen

(Véase también **CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Interacciones farmacológicas**)

Dado que ZEPATIER® contiene elbasvir y grazoprevir, las interacciones que se han identificado de manera individual con estos agentes pueden presentarse con ZEPATIER®.

Efectos de otros fármacos sobre ZEPATIER®

Grazoprevir es un sustrato de los transportadores OATP1B de fármacos. La coadministración de ZEPATIER® con inhibidores de OATP1B que se sabe o se espera que aumenten significativamente las concentraciones de grazoprevir en plasma está contraindicada (véase **CONTRAINDICACIONES**).

Elbasvir y grazoprevir son sustratos de CYP3A y P-gp. La coadministración de inductores fuertes de CYP3A o efavirenz con ZEPATIER® puede disminuir de manera significativa las concentraciones de elbasvir y grazoprevir en plasma, lo cual conlleva a una reducción del efecto terapéutico de ZEPATIER®. La coadministración de ZEPATIER® con inductores fuertes de CYP3A o efavirenz está contraindicada (véase **CONTRAINDICACIONES**).

La coadministración de inductores moderados de CYP3A con ZEPATIER® puede disminuir las concentraciones de elbasvir y grazoprevir en plasma, lo que conlleva a una reducción del efecto terapéutico de ZEPATIER®. No se recomienda la coadministración de ZEPATIER® con inductores moderados de CYP3A (véase **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Interacciones farmacológicas y el Cuadro 3**).

La coadministración de ZEPATIER® con inhibidores fuertes de CYP3A aumenta las concentraciones de elbasvir y grazoprevir en plasma. No se recomienda la coadministración de ZEPATIER® con ciertos inhibidores fuertes de CYP3A (véase **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Interacciones farmacológicas y el Cuadro 3**). Se espera que la coadministración de ZEPATIER® con inhibidores de P-gp tenga un efecto mínimo sobre las concentraciones de ZEPATIER® en plasma.

Efectos de ZEPATIER® sobre otros fármacos

Elbasvir y grazoprevir son inhibidores de la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés) transportadora de fármacos a nivel intestinal en seres humanos y pueden aumentar las concentraciones en plasma de los sustratos de BCRP coadministrados. Elbasvir no es un inhibidor de CYP3A *in vitro* y grazoprevir es un inhibidor débil, pero no clínicamente relevante, de CYP3A en seres humanos. Por lo tanto, no se requiere un ajuste de la dosis para los sustratos de CYP3A cuando se coadministran con ZEPATIER®.

Elbasvir tiene una mínima inhibición intestinal de P-gp en seres humanos y grazoprevir no es un inhibidor de P-gp *in vitro*. Por lo tanto, los sustratos de P-gp se pueden administrar sin ajuste de la dosis cuando se coadministran con ZEPATIER®. Elbasvir y grazoprevir no son inhibidores de OATP1B en seres humanos. No se esperan interacciones farmacológicas significativas desde el punto de vista clínico con ZEPATIER® como inhibidor de otras enzimas de CYP, UGT1A1, esterasas (CES1, CES2, y CatA), transportadores de aniones orgánicos (OAT)1 y OAT3, y el transportador de cationes orgánicos (OCT)2. *In vitro*, elbasvir y grazoprevir no indujeron CYP1A2, CYP2B6, o CYP3A.

Dado que la función hepática puede mejorar debido al tratamiento de HCV con DAAs, se recomienda un monitoreo cercano de:

- el Índice Normalizado Internacional [INR] en pacientes que toman antagonistas de la vitamina K,
- niveles de glucosa en sangre en pacientes diabéticos,
- niveles de medicamentos inmunosupresores (p. ej. inhibidores de la calcineurina, tacrolimus) en pacientes que reciben terapia inmunosupresora,
- otros parámetros de laboratorio relevantes en pacientes susceptibles y/u otros medicamentos concomitantes que se vean afectados de manera significativa por cambios en la función hepática.

Las dosis de antagonistas de la vitamina K, agentes antidiabéticos, agentes inmunosupresores u otros medicamentos concomitantes que se vean afectados de manera significativa por cambios en la función hepática deben ser modificadas cuando sea necesario.

Se ha informado una alteración en el control de la glucosa en sangre que ocasiona hipoglucemia sintomática grave en pacientes diabéticos, en informes de caso posteriores a la comercialización y estudios epidemiológicos publicados. El tratamiento de la hipoglucemia en estos casos requirió la discontinuación o la modificación de la dosis de los medicamentos concomitantes utilizados para el tratamiento de la diabetes.

Interacciones entre fármacos

Interacciones farmacológicas establecidas y otras interacciones farmacológicas potenciales

Si se realizan ajustes de la dosis de los medicamentos concomitantes debido al tratamiento con ZEPATIER®, las dosis se deberán volver a ajustar después de completar la administración de ZEPATIER®.

El Cuadro 3 presenta un listado de las interacciones farmacológicas establecidas o potencialmente significativas desde el punto de vista clínico. Las interacciones farmacológicas que se describen se basan en estudios realizados ya sea con ZEPATIER®, los componentes de ZEPATIER® (elbasvir [EBR] y grazoprevir [GZR]) como agentes individuales, o son interacciones farmacológicas previstas que pueden ocurrir con ZEPATIER® (véase **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES e INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS U OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN, Estudios de interacciones farmacológicas**).

Cuadro 3: Interacciones farmacológicas potencialmente significativas: se puede recomendar la alteración de la dosis de acuerdo con los resultados de los estudios de interacción farmacológica o las interacciones previstas^b

Clase de fármaco concomitante: Nombre del fármaco	Efecto en la concentración [†]	Comentario clínico
Antifúngicos ketoconazol [‡]	↑ EBR ↑ GZR	El uso concomitante de ketoconazol sistémico y ZEPATIER® aumenta la exposición a grazoprevir y puede incrementar el riesgo global de hepatotoxicidad; no se recomienda la coadministración de ketoconazol.
Antagonista de la endotelina: bosentán	↓ EBR ↓ GZR	La coadministración de ZEPATIER® con bosentán, un inductor moderado de CYP3A, puede disminuir las concentraciones de EBR y GZR, lo que produce una reducción del efecto terapéutico de ZEPATIER®. No se recomienda la coadministración.
Inmunosupresores: tacrolimus [‡]	↑ tacrolimus	La coadministración de ZEPATIER® con tacrolimus sistémico aumenta las concentraciones de tacrolimus. Se recomienda el monitoreo frecuente de las concentraciones de tacrolimus en sangre completa, los cambios en la función renal y los eventos adversos relacionados con tacrolimus luego del inicio de la coadministración.
Medicamentos para el HIV:		
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 dio como resultado o puede resultar en incrementos en las concentraciones de EBR y GZR. No se recomienda la coadministración.
etravirina	↓ EBR ↓ GZR	La coadministración de ZEPATIER® con etravirina, un inductor moderado de CYP3A, puede disminuir las concentraciones de EBR y GZR, lo que conlleva a una reducción del efecto terapéutico de ZEPATIER®. No se recomienda la 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 una dosis diaria de 20 mg cuando se coadministra con ZEPATIER®. [#]
rosuvastatina [‡]	↑ rosuvastatina	La coadministración de EBR y GZR con rosuvastatina aumenta las concentraciones de rosuvastatina. La dosis de rosuvastatina no debe exceder una dosis diaria de 10 mg cuando se coadministra con ZEPATIER®. [#]
fluvastatina lovastatina simvastatina	↑ fluvastatina ↑ lovastatina ↑ simvastatina	No se ha estudiado la coadministración de ZEPATIER® con estas estatinas, pero puede aumentar las concentraciones de estas estatinas. La dosis de fluvastatina, lovastatina, o simvastatina no debe exceder una dosis diaria de 20 mg cuando se coadministra con ZEPATIER®. [#]

Inhibidor de quinasa Sunitinib	↑ sunitinib	La coadministración de ZEPATIER® con sunitinib puede aumentar las concentraciones de sunitinib, lo que conduce a un mayor riesgo de eventos adversos asociados con sunitinib. Use con precaución.
Agentes que promueven el estado de vigilia: modafinilo	↓ EBR ↓ GZR	La coadministración de ZEPATIER® con modafinilo, un inductor moderado de CYP3A, puede disminuir las concentraciones de EBR y GZR, lo que conlleva a una reducción del efecto terapéutico de ZEPATIER®. No se recomienda la coadministración.

^P Este cuadro no incluye a todos.
[†] ↓ = disminución, ↑ = aumento.
[‡] Estas interacciones han sido estudiadas en adultos sanos.
[#] Véase la sección **INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS U OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN** a continuación: **Fármacos sin interacciones significativas desde el punto de vista clínico con ZEPATIER® para conocer la lista de inhibidores de la HMG Co-A reductasa sin interacciones relevantes desde el punto de vista clínico con ZEPATIER®.**

Fármacos sin interacciones significativas desde el punto de vista clínico con ZEPATIER®

La interacción entre los componentes de ZEPATIER® (elbasvir o grazoprevir) o ZEPATIER® y los siguientes fármacos se evaluó en estudios clínicos, y no es necesario un ajuste de la dosis cuando ZEPATIER® se utiliza con los siguientes fármacos en forma individual: agentes reductores de ácidos (inhibidores de la bomba de protones, bloqueadores de H₂, antiácidos), buprenorfina/naloxona, digoxina, dolutegravir, metadona, micofenolato mofetil, píldoras anticonceptivas orales, fijadores de fosfato, pravastatina, prednisona, raltegravir, ribavirina, rilpivirina, tenofovir disoproxil fumarato, y sofosbuvir (véase **INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS U OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN, Estudios de interacción farmacológica**).

No se esperan interacciones entre fármacos relevantes desde el punto de vista clínico cuando ZEPATIER® se coadministra con abacavir, emtricitabina, entecavir, y lamivudina.

Estudios de interacción farmacológica

Se llevaron a cabo estudios de interacción farmacológica en adultos sanos con elbasvir, grazoprevir, o elbasvir y grazoprevir coadministrados y fármacos que probablemente sean coadministrados o fármacos utilizados comúnmente como pruebas para interacciones farmacocinéticas. El Cuadro 4 resume los efectos de los fármacos coadministrados sobre las exposiciones de los componentes individuales de ZEPATIER® (elbasvir y grazoprevir). El Cuadro 5 resume los efectos de los componentes individuales de ZEPATIER® sobre las exposiciones de los fármacos coadministrados. Para obtener información con respecto a las recomendaciones clínicas, véase **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES e INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS U OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN, Interacciones entre fármacos**.

Grazoprevir es un sustrato de OATP1B. La coadministración de ZEPATIER® con fármacos que inhiben los transportadores de OATP1B puede dar como resultado un aumento relevante desde el punto de vista clínico en las concentraciones de grazoprevir en plasma.

No se esperan interacciones farmacológicas significativas desde el punto de vista clínico con ZEPATIER® como inhibidor de otras enzimas de CYP, UGT1A1, esterasas (CES1, CES2, y CatA), transportadores de aniones orgánicos (OAT)1 y OAT3, y el transportador de cationes orgánicos (OCT)2. *In vitro*, elbasvir y grazoprevir no indujeron CYP1A2, CYP2B6, o CYP3A. Un estudio de interacción clínica con montelukast confirmó que grazoprevir no es un inhibidor de CYP2C8 (isoforma CYP con la IC₅₀ *in vitro* más baja).

Elbasvir tiene una mínima inhibición intestinal de P-gp en seres humanos y no resulta en aumentos relevantes desde el punto de vista clínico en las concentraciones de digoxina (un sustrato de P-gp), con un incremento del 11% en el AUC en plasma (véase el Cuadro 5). Grazoprevir no es un inhibidor de P-gp *in vitro*. Por lo tanto, los sustratos de P-gp se pueden administrar sin un ajuste de la dosis cuando se coadministran con ZEPATIER®.

Elbasvir y grazoprevir son inhibidores de la proteína de resistencia de cáncer de mama (BCRP, por sus siglas en inglés) transportadora de fármacos a nivel intestinal en seres humanos, y pueden aumentar las concentraciones en plasma de los sustratos de BCRP coadministrados. Ni elbasvir ni grazoprevir son inhibidores de OATP1B en seres humanos.

Cuadro 4: Interacciones farmacológicas: Cambios en la farmacocinética de elbasvir o grazoprevir en presencia del fármaco coadministrado

Fármaco coadministrado	Régimen del fármaco coadministrado	Régimen de EBR y/o GZR	N	Proporción de la media geométrica [IC de 90%] de la PK de EBR y GZR con/sin el fármaco coadministrado (Sin efecto=1.00)			
					AUC ^s	C _{máx.}	C ₂₄
Antifúngico							
Ketoconazol	400 mg una vez al 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 al 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 PO una vez al día	GZR 200 mg una vez al día	12	GZR	0.93 (0.75, 1.17)	1.16 (0.82, 1.65)	0.10 (0.07, 0.13)
	600 mg IV dosis única	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 PO dosis única	GZR 200 mg una vez al día	12	GZR	8.35 (7.38, 9.45) [†]	6.52 (5.16, 8.24)	1.62 (1.32, 1.98)
Antiviral de HCV							
EBR	20 mg una vez al día	GZR 200 mg una vez al 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 al día	EBR 20 mg una vez al día	10	EBR	1.01 (0.83, 1.24)	0.93 (0.76, 1.13)	1.02 (0.83, 1.24)
Inhibidor de la proteasa de HIV							
Atazanavir/ritonavir	300 mg/100 mg una vez al día	EBR 50 mg una vez al 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 al día	GZR 200 mg una vez al 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 al día	EBR 50 mg una vez al 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 al día	GZR 200 mg una vez al 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 al día	EBR 50 mg una vez al 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 al día	GZR 200 mg una vez al 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 al 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 cadenas de la integrasa de HIV							
Dolutegravir	50 mg dosis única	EBR 50 mg + GZR 200 mg una vez al 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 al 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 al día	GZR 200 mg una vez al 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 de HIV							
Efavirenz	600 mg una vez al día	EBR 50 mg una vez al 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 al día	GZR 200 mg una vez al 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 al día	EBR 50 mg + GZR 200 mg una vez al 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 al día	EBR 50 mg + GZR 200 mg una vez al día	19	GZR	0.98 (0.89, 1.07)	0.97 (0.83, 1.14)	1.00 (0.93, 1.07)
Inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa de HIV							
Tenofovir disoproxil fumarato	300 mg una vez al día	EBR 50 mg una vez al 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 al día	GZR 200 mg una vez al día	12	GZR	0.86 (0.65, 1.12)	0.78 (0.51, 1.18)	0.89 (0.78, 1.01)
Régimen de combinación de dosis fija para tratar el HIV							
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 al 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 al 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 al 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 al día	14	GZR	15.21 (12.83, 18.04)	17.00 (12.94, 22.34)	3.39 (2.82, 4.09)
Micofenolato mofetilo	1000 mg dosis única	EBR 50 mg + GZR 200 mg una vez al 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 al 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 al 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 al 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 al 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 al día	16	GZR	1.12 (0.97, 1.30)	1.07 (0.83, 1.37)	0.94 (0.87, 1.02)
Terapia de sustitución de opioides							
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 al día	GZR 200 mg una vez al 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 al día	EBR 50 mg una vez al 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 al día	GZR 200 mg una vez al día	12	GZR	1.03 (0.53, 1.97)	0.88 (0.36, 2.14)	0.77 (0.56, 1.04)
Agente reductor de ácidos							
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 al 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 al 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)
Fijador 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 sevelamer	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)
Estatina							
Atorvastatina	20 mg dosis única	GZR 200 mg una vez al 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 al 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 al 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 al 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 al día	11	GZR	1.01 (0.79, 1.28)	0.97 (0.63, 1.50)	0.95 (0.87, 1.04)
<p>Abreviaturas: EBR, elbasvir; GZR, grazoprevir; IV, por vía intravenosa; PO, por vía oral; EBR+GZR, administración de EBR y GZR como píldoras separadas; EBR/GZR, administración de EBR y GZR como comprimido de combinación de dosis fija única</p> <p>§AUC_{0-inf} para dosis única, AUC₀₋₂₄ para una vez al día</p> <p>†AUC₀₋₂₄</p> <p>‡No se han evaluado dosis más altas de ritonavir en un estudio de interacción farmacológica con GZR</p>							

Cuadro 5: Interacciones farmacológicas: 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	Proporción de la media geométrica [IC de 90%] de la PK del fármaco coadministrado con/sin EBR y/o GZR (Sin efecto=1.00)		
					AUC [§]	C _{máx.}	C _{mínima} [†]
Sustrato de P-gp							
Digoxina	Digoxina 0.25 mg dosis única	EBR	50 mg una vez al 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 al 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 al día	23	1.11 (1.01, 1.20)	0.92 (0.81, 1.06)	1.39 (1.25, 1.56)
Antiviral de HCV							
GS-331007	Sofosbuvir 400 mg dosis única	EBR + GZR	50 mg + 200 mg una vez al 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 al día	16	2.43 (2.12, 2.79) [‡]	2.27 (1.72, 2.99)	--
Inhibidor de la proteasa de HIV							
Atazanavir/ ritonavir	Atazanavir 300 mg/ ritonavir 100 mg una vez al día	EBR	50 mg una vez al 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 al día	GZR	200 mg una vez al 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 al día	EBR	50 mg una vez al 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 al día	GZR	200 mg una vez al 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 al día	EBR	50 mg una vez al 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 al día	GZR	200 mg una vez al 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 cadenas de la integrasa de HIV							
Dolutegravir	Dolutegravir 50 mg dosis única	EBR + GZR	50 mg + 200 mg una vez al 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 al día	GZR	200 mg una vez al día	11	1.43 (0.89, 2.30)	1.46 (0.78, 2.73)	1.47 (1.08, 2.00)
Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa de HIV							
Efavirenz	Efavirenz 600 mg una vez al día	EBR	50 mg una vez al 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 al día	GZR	200 mg una vez al 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 al día	EBR + GZR	50 mg + 200 mg una vez al día	19	1.13 (1.07, 1.20)	1.07 (0.97, 1.17)	1.16 (1.09, 1.23)
Inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa de HIV							
Tenofovir disoproxil fumarato	Tenofovir disoproxil fumarato 300 mg una vez al día	EBR	50 mg una vez al 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 al día	GZR	200 mg una vez al 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 de combinación de dosis fija para tratar el HIV							
Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato	Elvitegravir 150 mg una vez al día	EBR / GZR	50 mg / 100 mg una vez al día	22	1.10 (1.00, 1.21)	1.02 (0.93, 1.11)	1.31 (1.11, 1.55)
	Cobicistat 150 mg una vez al día	EBR / GZR	50 mg / 100 mg una vez al 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 al 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 al día	EBR / GZR	50 mg / 100 mg una vez al 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 al día	14	0.96 (0.90, 1.02)	0.90 (0.85, 0.97)	1.00 (0.92, 1.08) [§]
Ácido micofenólico	Micofenolato mofetilo 1000 mg dosis única	EBR + GZR	50 mg + 200 mg una vez al 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 al 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 al 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 al día	16	1.43 (1.24, 1.64)	0.60 (0.52, 0.69)	1.70 (1.49, 1.94) [§]
Anticonceptivo oral							
Etinilestradiol (EE)	0.03 mg EE/ 0.15 mg LNG dosis única	EBR	50 mg una vez al día	20	1.01 (0.97, 1.05)	1.10 (1.05, 1.16)	--
		GZR	200 mg una vez al día	20	1.10 (1.05, 1.14)	1.05 (0.98, 1.12)	--
Levonorgestrel (LNG)		EBR	50 mg una vez al día	20	1.14 (1.04, 1.24)	1.02 (0.95, 1.08)	--
		GZR	200 mg una vez al día	20	1.23 (1.15, 1.32)	0.93 (0.84, 1.03)	--
Terapia de sustitución de opioides							
Buprenorfina	Buprenorfina 8 mg/Naloxona 2 mg dosis única	EBR	50 mg una vez al 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 al día	GZR	200 mg una vez al día	12	0.98 (0.81, 1.19)	0.90 (0.76, 1.07)	--
R-Metadona	Metadona 20-120 mg una vez al día	EBR	50 mg una vez al 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 al día	GZR	200 mg una vez al día	12	1.09 (1.02, 1.17)	1.03 (0.96, 1.11)	--
S-Metadona	Metadona 20-120 mg una vez al día	EBR	50 mg una vez al 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 al día	GZR	200 mg una vez al día	12	1.23 (1.12, 1.35)	1.15 (1.07, 1.25)	--
Estatina							
Atorvastatina	Atorvastatina 10 mg dosis única	EBR + GZR	50 mg + 200 mg una vez al 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 al 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 al 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 al 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 al día	12	1.59 (1.33, 1.89) [#]	4.25 (3.25, 5.56)	0.80 (0.70, 0.91)
<p>Abreviaturas: EBR, elbasvir; GZR, grazoprevir; EBR+GZR, administración de EBR y GZR como comprimidos separados; EBR/GZR, administración de EBR y GZR como una combinación de comprimidos de dosis única fija.</p> <p>[§]AUC_{0-inf} para la administración de dosis única; AUC₀₋₂₄ para la administración una vez al día; AUC₀₋₁₂ para la administración de dos veces al día</p> <p>[¶]C₂₄ para la administración una vez al día; C₁₂ para la administración dos veces al día</p>							

[†]N=14[§]C₁₂[¶]N=10[#]N=8**Interacciones fármaco-alimentos**

ZEPATIER® se puede tomar con o sin alimentos.

Interacciones fármaco-hierbas

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

Interacciones fármaco-análisis de laboratorio

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

3.6 FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA**Mujeres embarazadas**

Se debe evitar el embarazo mientras se toma ZEPATIER® ya que no se cuenta con datos acerca del uso de ZEPATIER® en mujeres embarazadas. Se debe aconsejar a las pacientes que notifiquen de inmediato a su profesional de la salud en caso de embarazo. ZEPATIER® no se debe utilizar durante el embarazo a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el feto.

Elbasvir: No se han observado efectos sobre el desarrollo embrionario ni toxicidad materna en ratas o conejos cuando las madres recibieron elbasvir hasta la dosis más alta evaluada (aproximadamente 9 y 17 veces la dosis clínica basada en el AUC, respectivamente). En ambas especies, elbasvir demostró que atraviesa la placenta. En el estudio pre- y posnatal, no se han observado efectos en las crías de ratas cuando estuvieron expuestas en el útero (a través de la administración a la madre) y durante la lactancia (a través de la leche materna) hasta la exposición materna más alta evaluada (aproximadamente 9 veces la dosis clínica basada en el AUC).

Grazoprevir: No se han observado efectos sobre el desarrollo embrionario ni toxicidad materna en ratas o conejos cuando las madres recibieron grazoprevir hasta la dosis más alta evaluada (aproximadamente 110 y 39 veces la dosis clínica basada en el AUC, respectivamente). En ambas especies, grazoprevir demostró que atraviesa la placenta. En el estudio pre- y posnatal, no se han observado efectos en las crías de ratas cuando estuvieron expuestas en el útero (a través de la administración a la madre) y durante la lactancia (a través de la leche materna) hasta la exposición materna más alta evaluada (aproximadamente 79 veces la dosis clínica basada en el AUC).

Mujeres en etapa de lactancia

No se cuenta con datos en seres humanos para evaluar si ZEPATIER® se excreta en la leche materna humana. No se puede descartar que hay un riesgo para el recién nacido/lactante, por lo tanto, se debe indicar a las madres que no amamenten si están tomando ZEPATIER®. Elbasvir y grazoprevir se excretan en la leche de ratas lactantes. Las concentraciones de elbasvir fueron más altas y las concentraciones de grazoprevir fueron más bajas en la leche materna que en el plasma de la madre en ratas.

Mujeres y hombres en edad reproductiva

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

3.7 EFECTO SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y USAR MAQUINARIA

No es probable que ZEPATIER® (administrado solo o en combinación con ribavirina) tenga efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se debe informar a los pacientes que se han notificado casos de fatiga durante el tratamiento con ZEPATIER® (véase **REACCIONES ADVERSAS**).

Si ZEPATIER® se administró conjuntamente con sofosbuvir, consulte el inserto del producto para sofosbuvir con respecto a este tema.

3.8 REACCIONES ADVERSAS**Resumen de las Reacciones Adversas al Fármaco**

Si ZEPATIER® se administra con ribavirina o sofosbuvir, remítase a las monografías del producto de ribavirina o sofosbuvir para obtener una lista de las reacciones adversas asociadas con ribavirina o sofosbuvir.

El resumen de seguridad de ZEPATIER® se basó en los datos de dos estudios controlados con placebo y ocho estudios clínicos de Fase 2 y 3 no controlados realizados en aproximadamente 2,000 participantes con infección por hepatitis C crónica con enfermedad hepática compensada (con o sin cirrosis) que recibieron ZEPATIER® con o sin ribavirina (véase **INFORMACIÓN PRECLÍNICA SOBRE SEGURIDAD O ESTUDIOS CLÍNICOS**).

Reacciones adversas en participantes que reciben ZEPATIER® solo

C-EDGE TN fue un estudio de Fase 3, controlado con placebo realizado en participantes que no habían recibido tratamiento previo (TN). Las reacciones adversas que se informaron con mayor frecuencia (eventos adversos evaluados por el investigador como causalmente relacionados, todos los grados) y que se presentaron en C-EDGE

TN a una frecuencia $\geq 10\%$ en participantes tratados con ZEPATIER® durante 12 semanas fueron fatiga y cefalea. Ningún participante presentó reacciones adversas serias. La proporción de participantes que descontinuaron el tratamiento de manera permanente debido a reacciones adversas fue $< 1\%$.

En un análisis combinado de estudios clínicos de Fase 2 y 3 realizado en participantes tratados con ZEPATIER® durante 12 semanas, las reacciones adversas que se informaron con mayor frecuencia (en más del 10% de los participantes) fueron fatiga y cefalea. La mayoría de las reacciones adversas fueron de gravedad leve. Ningún participante tratado con ZEPATIER® presentó reacciones adversas serias. La proporción de participantes que descontinuaron el tratamiento de manera permanente debido a reacciones adversas fue $< 1\%$. El tipo y la gravedad de las reacciones adversas en participantes con cirrosis fueron comparables con aquellos que se observaron en participantes sin cirrosis.

Reacciones adversas en participantes que reciben ZEPATIER® con ribavirina

C-EDGE TE fue un estudio de Fase 3, de etiqueta abierta, realizado en participantes que habían recibido tratamiento previo (TE, por sus siglas en inglés). Las reacciones adversas que se informaron con mayor frecuencia y que ocurrieron en C-EDGE TE a 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 participantes tratados con ZEPATIER® con ribavirina que presentaron reacciones adversas serias fue $< 1\%$. La proporción de participantes que descontinuaron el tratamiento de manera permanente debido a reacciones adversas fue 2%. El tipo y la gravedad de las reacciones adversas en participantes con cirrosis fueron comparables con aquellos que se observaron en participantes sin cirrosis.

ZEPATIER® en participantes con enfermedad renal crónica avanzada

La seguridad de elbasvir y grazoprevir en comparación con placebo en participantes con enfermedad renal crónica avanzada (deterioro renal severo o ESRD, incluidos pacientes que reciben hemodiálisis) e infección por CHC de genotipo 1 con enfermedad hepática compensada (con o sin cirrosis) se evaluó en 235 participantes (C-SURFER) (véase **INFORMACIÓN PRECLÍNICA SOBRE SEGURIDAD O ESTUDIOS CLÍNICOS**). Las reacciones adversas que se informaron con mayor frecuencia y que ocurrieron a una frecuencia $\geq 10\%$ en participantes tratados con ZEPATIER® fueron náuseas y cefalea. La mayoría de las reacciones adversas fueron de gravedad leve. Ningún participante presentó una reacción adversa seria ni discontinuó el tratamiento debido a reacciones adversas.

Reacciones adversas al fármaco en estudios clínicos

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

Reacciones adversas en participantes que reciben ZEPATIER® solo

Las reacciones adversas (eventos adversos evaluados por el investigador como causalmente relacionados, todos los grados) que ocurrieron a una frecuencia $\geq 5\%$ en participantes tratados con ZEPATIER® durante 12 semanas en C-EDGE TN o con ZEPATIER® durante 12 semanas en el análisis combinado de estudios clínicos de Fase 2 y 3 se presentan en el Cuadro 6

Cuadro 6: Reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia $\geq 5\%$ en participantes con infección por hepatitis C crónica tratados con ZEPATIER® durante 12 semanas en C-EDGE TN o con ZEPATIER® durante 12 semanas en los estudios clínicos de Fase 2 y 3 combinados

	C-EDGE TN		Combinados [†]
	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 C-WORTHY, C-SCAPE, C-SALT, C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE y P058

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

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

Las reacciones adversas que ocurren en un análisis combinado de estudios clínicos de Fase 2 y 3 a una frecuencia $\geq 1\%$ a $< 5\%$ en participantes tratados con ZEPATIER® durante 12 semanas se presentan a continuación por sistema corporal (Cuadro 7).

Cuadro 7: Reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia $\geq 1\%$ a $<5\%$ en participantes con infección por hepatitis C crónica tratados con ZEPATIER® durante 12 semanas en los estudios clínicos de Fase 2 y 3 combinados

Sistema corporal	Reacciones adversas al fármaco (%)
Trastornos gastrointestinales:	Dolor abdominal (2%), dolor abdominal en la parte superior (2%), estreñimiento (2%), diarrea (3%), sequedad de boca (1%), vómitos (1%)
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración:	Astenia (4%)
Trastornos del metabolismo y de 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 participantes que reciben ZEPATIER® con Ribavirina

Las reacciones adversas que ocurrieron en C-EDGE TE a una frecuencia $\geq 5\%$ en participantes tratados con ZEPATIER® con ribavirina durante 16 semanas se presentan en el Cuadro 8.

Cuadro 8: Reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia $\geq 5\%$ en participantes con infección por hepatitis C crónica tratados con ZEPATIER® + ribavirina durante 16 semanas en 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 por esfuerzo	6% (6)
Insomnio	6% (6)
Mialgia	6% (6)
Vómitos	6% (6)
Disminución del apetito	5% (5)
Tos	5% (5)
Irritabilidad	5% (5)
Erupción cutánea	5% (5)

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

Las reacciones adversas que ocurrieron en C-EDGE TE a una frecuencia $\geq 1\%$ a $<5\%$ en participantes tratados con ZEPATIER® con ribavirina durante 16 semanas se presentan a continuación por sistema corporal (Cuadro 9).

Cuadro 9: Reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia $\geq 1\%$ a $<5\%$ en participantes con infección por hepatitis C crónica tratados con ZEPATIER® + ribavirina durante 16 semanas en C-EDGE TE

Sistema corporal	Reacciones adversas al fármaco (%)
Trastornos de la sangre y el sistema linfático:	Anemia hemolítica (2%)
Trastornos cardiacos:	Palpitaciones (2%)
Trastornos oculares:	Ictericia de escleras (2%)
Trastornos gastrointestinales:	Dolor abdominal (2%), estreñimiento (3%), diarrea (4%), flatulencia (2%)
Trastornos hepato biliares:	Hiperbilirrubinemia (2%)
Análisis:	Disminución de hematocrito (2%)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:	Artralgia (2%)
Trastornos del sistema nervioso:	Mareos (3%), disgeusia (3%), letargo (2%), deterioro de la memoria (2%), presíncope (2%)
Trastornos psiquiátricos:	Ansiedad (2%), depresión (3%), trastorno del sueño (3%)

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:	Alopecia (3%), piel seca (4%), prurito generalizado (2%), erupción maculopapular (2%)
---	---

Hallazgos hematológicos y bioquímicos clínicos anormales en participantes que reciben

ZEPATIER® con o sin ribavirina

Elevaciones tardías de la ALT en suero

Durante los estudios clínicos con ZEPATIER® con o sin ribavirina, independientemente de la duración del tratamiento, < 1% (13/1690) de los participantes presentaron elevaciones de la ALT desde los niveles normales hasta más de 5 veces el ULN, generalmente durante o después de la semana 8 de tratamiento (tiempo de inicio medio 10 semanas, rango 6-12 semanas). La mayor parte de las elevaciones tardías de la ALT desaparecieron con la terapia en curso con ZEPATIER® o después de finalizar la terapia. La frecuencia de las elevaciones tardías de la ALT fue más alta en participantes con una concentración más alta de grazoprevir en plasma. La incidencia de las elevaciones tardías de la ALT no se vio afectada por la duración del tratamiento. La cirrosis no fue un factor de riesgo para las elevaciones tardías de la ALT (véase **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Hepático, INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS U OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN y ACCIÓN FARMACOLÓGICA**)

Elevaciones de la bilirrubina en suero

Durante los estudios clínicos con ZEPATIER® con o sin ribavirina, independientemente de la duración del tratamiento, se observaron elevaciones en la bilirrubina de más de 2.5 veces el ULN en el 6% de los participantes que recibieron ZEPATIER® con ribavirina en comparación con < 1% en aquellos que recibieron ZEPATIER® sob. Estos incrementos en la bilirrubina fueron predominantemente de la bilirrubina indirecta y, por lo general, se observaron en asociación con la coadministración de ribavirina. Las elevaciones de la bilirrubina no estuvieron asociadas comúnmente con las elevaciones de la ALT en suero.

Disminución de la hemoglobina

Durante los estudios clínicos con ZEPATIER® con o sin ribavirina, el cambio medio con respecto a la basal en los niveles de hemoglobina en participantes tratados con ZEPATIER® durante 12 semanas fue -0.19 mmol/L (-0.3g/dL) y con ZEPATIER® con ribavirina durante 16 semanas fue aproximadamente -1.37 mmol/L (-2.2 g/dL). La hemoglobina disminuyó durante las primeras 8 semanas de tratamiento, se mantuvo baja durante el resto del tratamiento, y se normalizó hasta los niveles basales durante el seguimiento. Menos del 1% de los participantes tratados con ZEPATIER® con ribavirina presentó una disminución de los niveles de hemoglobina a menos de 5.28 mmol/L (8.5 g/dL) durante el tratamiento. Ningún participante tratado con ZEPATIER® solo presentó un nivel de hemoglobina menor a 5.28 mmol/L (8.5 g/dL).

ZEPATIER® en participantes con coinfección por HCV/HIV-1

El tipo y la gravedad de las reacciones adversas en participantes con coinfección por HCV/HIV-1 (n=298) fueron comparables con los observados en participantes sin coinfección por HCV/HIV-1.

ZEPATIER® en participantes con enfermedad renal crónica avanzada

Las reacciones adversas que ocurren en C-SURFER a una frecuencia $\geq 5\%$ en participantes tratados con ZEPATIER® durante 12 semanas se presentan en el Cuadro 10.

Cuadro 10: Reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia $\geq 5\%$ en participantes con enfermedad renal crónica avanzada e infección por hepatitis C crónica tratados con ZEPATIER® en 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 comunes en estudios clínicos ($\geq 1\%$ a $< 5\%$)

Las reacciones adversas que ocurrieron en C-SURFER a una frecuencia $\geq 1\%$ a $< 5\%$ en participantes durante el tratamiento con ZEPATIER® durante 12 semanas se presentan a continuación por sistema corporal (Cuadro 11).

Cuadro 11: Reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia $\geq 1\%$ a $< 5\%$ en participantes con enfermedad renal crónica avanzada e infección por hepatitis C crónica tratados con ZEPATIER® en C-SURFER

Sistema corporal	Reacciones adversas al fármaco (%)
Trastornos del oído y del laberinto:	<i>Tinnitus</i> (2%)
Trastornos gastrointestinales:	Diarrea (2%), sequedad de boca (2%), dispepsia (2%), flatulencia (2%), vómitos (2%)
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración:	Astenia (4%)
Investigaciones:	Aumento de la creatina fosfoquinasa en sangre (2%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición:	Disminución del apetito (2%)
Trastornos del sistema nervioso:	Mareos (3%)

Trastornos psiquiátricos:	Insomnio (4%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Sudores nocturnos (2%), prurito (2%)

Reacciones adversas en participantes que recibieron ZEPATIER® con sofosbuvir

La seguridad de ZEPATIER® con sofosbuvir en participantes que no habían recibido tratamiento previo, con infección por hepatitis C crónica con genotipo 3, se evaluó en 143 participantes (población de seguridad de C-SWIFT). No se informaron reacciones adversas a una frecuencia $\geq 5\%$. Las reacciones adversas que ocurrieron a una frecuencia $\geq 1\%$ a $<5\%$ fueron diarrea (1%), fatiga (1%), náuseas (2%) y cefalea (3%). Ningún participante tratado con ZEPATIER® presentó reacciones adversas serias y ningún participante discontinuó el tratamiento de manera permanente debido a reacciones adversas (véase **INFORMACIÓN PRECLÍNICA SOBRE SEGURIDAD O ESTUDIOS CLÍNICOS**).

Recomendar a los pacientes que se pongan en contacto con su profesional de la salud (médico o farmacéutico) en el caso de cualquier reacción adversa no descrita en el inserto.

3.9 SOBREDOSIS

Para el tratamiento de una sospecha de sobredosis del fármaco, comuníquese con su Centro de Control de Intoxicaciones.

La experiencia en seres humanos con respecto a la sobredosis con ZEPATIER® es limitada. No está disponible un antídoto específico para la sobredosis con ZEPATIER®. En caso de sobredosis, se recomienda monitorear al paciente para detectar cualquier signo o síntoma de reacciones adversas y establecer el tratamiento sintomático adecuado.

La hemodiálisis no elimina elbasvir o grazoprevir ya que elbasvir y grazoprevir están altamente fijados a proteínas plasmáticas (véase **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**).

4 ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

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

ZEPATIER® es una combinación de dosis fija de elbasvir y grazoprevir los cuales son agentes antivirales de acción directa contra el virus de la hepatitis C (véase **INFORMACIÓN PRECLÍNICA SOBRE SEGURIDAD O ESTUDIOS CLÍNICOS, Microbiología**).

4.1. PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Electrofisiología cardíaca

Se han llevado a cabo estudios minuciosos del intervalo QT para elbasvir y grazoprevir.

El efecto de elbasvir de 700 mg sobre el intervalo QTc se evaluó en un estudio minucioso del intervalo QT randomizado, de dosis única, controlado con placebo y comparador activo (moxifloxacino de 400 mg), cruzado de 3 periodos, realizado en 42 participantes sanos. A una concentración en plasma de 3 a 4 veces la concentración terapéutica en plasma, elbasvir no prolonga el intervalo QTc en ninguna medida que sea relevante desde el punto de vista clínico.

El efecto de grazoprevir de 1600 mg sobre el intervalo QTc se evaluó en un estudio minucioso del intervalo QT randomizado, de dosis única, controlado con placebo y comparador activo (moxifloxacino de 400 mg), cruzado de 3 periodos, realizado en 41 participantes sanos. A una concentración en plasma de 40 veces la concentración terapéutica en plasma, grazoprevir no prolonga el intervalo QTc en ninguna medida que sea relevante desde el punto de vista clínico.

4.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Cuadro 12: Resumen de los parámetros farmacocinéticos de ZEPATIER® en participantes sin cirrosis, infectados por HCV

	$C_{m\acute{a}x}$	AUC_{0-24h}
Elbasvir		
Media geométrica en equilibrio dinámico	137 nM	2180 nM•hr
Grazoprevir		
Media geométrica en equilibrio dinámico	220 nM	1860 nM•hr

Las propiedades farmacocinéticas de elbasvir y grazoprevir se han evaluado en participantes adultos no infectados por HCV y en participantes adultos infectados por HCV. La farmacocinética de elbasvir fue similar en participantes sanos y en participantes infectados por HCV y fue aproximadamente proporcional a la dosis en el rango de 5-100 mg una vez al día. Las exposiciones orales a grazoprevir son aproximadamente 2 veces mayores en participantes infectados por HCV en comparación con participantes sanos. La farmacocinética de grazoprevir aumentó de manera

mayor que proporcional a la dosis en el rango de 10-800 mg una vez al día en participantes infectados por HCV. La coadministración de ribavirina o sofosbuvir con ZEPATIER® no tuvo un impacto clínicamente relevante en el AUC y $C_{\text{máx}}$ de elbasvir y grazoprevir en plasma en comparación con la administración de ZEPATIER® solo. Luego de la administración de ZEPATIER® una vez al día a participantes infectados por HCV, elbasvir y grazoprevir alcanzaron el equilibrio dinámico en un lapso de aproximadamente 6 días.

Absorción:

Luego de la administración de ZEPATIER® a participantes infectados por HCV, las concentraciones pico de elbasvir en plasma ocurren a un $T_{\text{máx}}$ mediano de 3 horas (rango de 3 a 6 horas); las concentraciones pico de grazoprevir en plasma ocurren a un $T_{\text{máx}}$ mediano de 2 horas (rango de 30 minutos a 3 horas). Se estima que la biodisponibilidad absoluta de elbasvir es del 32%, y se estima que el de grazoprevir es del 10 al 40%.

Efecto de los alimentos

En relación con las condiciones de ayuno, la administración de una dosis única de ZEPATIER® con una comida con alto contenido graso (900 kcal, 500 kcal de grasa) a participantes sanos dio como resultado disminuciones en el $AUC_{0-\text{inf}}$ y $C_{\text{máx}}$ de elbasvir de aproximadamente 11% y 15%, respectivamente, e incrementos en el $AUC_{0-\text{inf}}$ y $C_{\text{máx}}$ de grazoprevir de aproximadamente 1.5 veces y 2.8 veces, respectivamente. Estas diferencias en la exposición a elbasvir y grazoprevir no son relevantes desde el punto de vista clínico; por lo tanto, ZEPATIER® se puede tomar independientemente de los alimentos.

Distribución:

Elbasvir y grazoprevir se fijan de manera extensa (>99.9% y 98.8%, respectivamente) a las proteínas plasmáticas humanas. Tanto elbasvir como grazoprevir se fijan a la albúmina y α 1- glicoproteína ácida humanas en suero. La unión a proteínas plasmáticas no se ve alterada de manera significativa en pacientes con deterioro renal o hepático.

En estudios de distribución preclínicos, elbasvir se distribuyó en la mayoría de tejidos incluido el hígado y grazoprevir se distribuyó de manera predominante en el hígado.

Metabolismo:

Elbasvir y grazoprevir se eliminan parcialmente mediante metabolismo oxidativo, principalmente por CYP3A. No se detectaron metabolitos circulantes ya sea de elbasvir o grazoprevir en el plasma humano.

Eliminación:

La media geométrica de la vida media terminal aparente (% de media geométrica del coeficiente de variación) es aproximadamente 24 (24%) horas con 50 mg de elbasvir y aproximadamente 31 (34%) horas con 100 mg de grazoprevir y en participantes infectados por HCV.

La principal vía de eliminación de elbasvir y grazoprevir es a través de las heces y casi toda la dosis radiomarcada (>90%) se recupera en las heces en comparación con <1% en la orina.

Poblaciones y condiciones especiales**Pediátrica:**

No se ha establecido la farmacocinética de ZEPATIER® en pacientes pediátricos menores de 18 años de edad.

Geriátrica:

En análisis farmacocinéticos poblacionales, se estima que las AUC de elbasvir y grazoprevir son 16% y 45% más altas, respectivamente, en participantes ≥ 65 años de edad en comparación con participantes menores de 65 años de edad. No se recomienda un ajuste de la dosis de ZEPATIER® basado en la edad (véase **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Poblaciones especiales**).

Género:

En análisis farmacocinéticos poblacionales, se estima que las AUC de elbasvir y grazoprevir son 50% y 30% más altas, respectivamente, en mujeres en comparación con hombres. No se recomienda un ajuste de la dosis de ZEPATIER® basado en el sexo.

Peso/IMC:

En análisis farmacocinéticos poblacionales, no hubo ningún efecto del peso sobre la farmacocinética de elbasvir. Se estima que el AUC de grazoprevir es 15% más alto en un participante de 53 kg de peso en comparación con un participante de 77 kg de peso. Este cambio no es relevante desde el punto de vista clínico para grazoprevir. Por lo tanto, no se recomienda un ajuste de la dosis de ZEPATIER® basado en el peso/IMC.

Raza/Etnicidad:

En análisis farmacocinéticos poblacionales, se estima que las AUC de elbasvir y grazoprevir son 15% y 50% más altas, respectivamente, para participantes asiáticos en comparación con participantes blancos. Las estimaciones farmacocinéticas poblacionales de la exposición de elbasvir y grazoprevir fueron comparables entre participantes blancos y negros/afroamericanos. No se recomienda un ajuste de la dosis de ZEPATIER® con base en la raza/etnicidad.

Insuficiencia hepática:

La farmacocinética de elbasvir y grazoprevir se evaluó en participantes no infectados por HCV con deterioro hepático leve (Child-Pugh Categoría A [CP-A], puntaje de 5-6), deterioro hepático moderado (Child-Pugh Categoría B [CP-B], puntaje de 7-9) y deterioro hepático severo (Child-Pugh Categoría C [CP-C], puntaje de 10-15). Además,

la farmacocinética de elbasvir y grazoprevir también se evaluó en participantes infectados por HCV con deterioro hepático leve (CP-A) o deterioro hepático moderado (CP-B).

El AUC_{0-inf} de elbasvir disminuyó en 40% en participantes no infectados por HCV con deterioro hepático leve (CP-A) en comparación con participantes sanos correspondientes. En participantes no infectados por HCV con deterioro hepático leve, el AUC₀₋₂₄ de grazoprevir en equilibrio dinámico aumentó 70% en comparación con participantes sanos correspondientes. Los análisis PK poblacionales de participantes infectados por HCV en estudios de Fase 2 y 3 demostraron que el AUC de elbasvir en equilibrio dinámico fue similar en participantes infectados por HCV con deterioro hepático leve en comparación con participantes sin deterioro hepático. El AUC₀₋₂₄ de grazoprevir en equilibrio dinámico aumentó en aproximadamente 65% en participantes infectados por HCV con cirrosis compensada en comparación con participantes infectados por HCV, sin cirrosis.

El AUC de elbasvir disminuyó en 28% en participantes no infectados por HCV con deterioro hepático moderado (CP-B) en comparación con participantes sanos correspondientes. El AUC de elbasvir en equilibrio dinámico fue similar en participantes infectados por HCV con deterioro hepático moderado en comparación con participantes sin deterioro hepático. En comparación con participantes sanos correspondientes, el AUC₀₋₂₄ de grazoprevir en equilibrio dinámico aumentó 5 veces en participantes no infectados por HCV con deterioro hepático moderado. ZEPATIER® está contraindicado en participantes infectados por HCV con deterioro hepático moderado (CP-B) debido a la falta de experiencia en seguridad y eficacia clínica en esta población y al incremento esperado en la exposición a grazoprevir.

El AUC_{0-inf} de elbasvir disminuye en 12% en participantes no infectados por HCV con deterioro hepático severo (CP-C) en comparación con participantes sanos correspondientes. El AUC₀₋₂₄ de grazoprevir en equilibrio dinámico aumentó 12 veces en participantes no infectados por HCV con deterioro hepático severo en comparación con participantes sanos correspondientes. ZEPATIER® está contraindicado en participantes infectados por HCV con deterioro hepático severo (CP-C) con base en el incremento significativo en la exposición a grazoprevir que se observó en participantes no infectados por HCV con deterioro hepático severo (véase **CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Poblaciones especiales**).

Insuficiencia renal:

La farmacocinética de elbasvir y grazoprevir se evaluó en participantes no infectados por HCV con deterioro renal severo (eGFR < 30 ml/min/1.73 m²) con o sin hemodiálisis y también en participantes infectados por HCV con deterioro renal severo con o sin hemodiálisis. No se espera que elbasvir y grazoprevir se eliminen mediante diálisis peritoneal ya que ambos están altamente fijados a proteínas.

En relación con participantes no infectados por HCV con función renal normal (eGFR >80 ml/min/1.73 m²), los valores del AUC de elbasvir y grazoprevir aumentaron en 86% y 65%, respectivamente, en participantes no infectados por HCV con deterioro renal severo que no estaban recibiendo hemodiálisis. En relación con participantes con función renal normal, los valores del AUC de elbasvir y grazoprevir se mantuvieron sin cambios en participantes no infectados por HCV con deterioro renal severo dependiente de hemodiálisis. Elbasvir y grazoprevir están altamente fijados a proteínas plasmáticas. Elbasvir y grazoprevir no se eliminan mediante hemodiálisis. Las concentraciones de elbasvir no fueron cuantificables en las muestras de dializado. Menos del 0.5% de grazoprevir se recuperó en el dializado durante una sesión de hemodiálisis de 4 horas. No se espera que elbasvir y grazoprevir se eliminen mediante diálisis peritoneal.

En el análisis farmacocinético poblacional, el AUC de elbasvir fue 25% más alta en participantes dependientes de hemodiálisis y 46% más alta en participantes no dependientes de hemodiálisis con deterioro renal severo en comparación con el AUC de elbasvir en participantes sin deterioro renal severo. En el análisis farmacocinético poblacional en participantes infectados por HCV, el AUC de grazoprevir fue 10% más alta en participantes dependientes de hemodiálisis y 40% más alta en participantes no dependientes de hemodiálisis con deterioro renal severo en comparación con el AUC de grazoprevir en participantes sin deterioro renal severo.

En general, los cambios en la exposición de elbasvir y grazoprevir en participantes infectados por HCV con deterioro renal con o sin hemodiálisis no son relevantes desde el punto de vista clínico. (Véase **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, Poblaciones especiales**).

4.3 INFORMACIÓN PRECLÍNICA SOBRE SEGURIDAD O ESTUDIOS CLÍNICOS

Resumen de los estudios clínicos

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

En el Cuadro 13 se presenta un resumen de los estudios.

Cuadro 13: Resumen de los diseños de los estudios clínicos en el tratamiento de infección por hepatitis C crónica

Estudio	Población	Grupos del estudio y duración (número de participantes tratados)	Diseño del estudio
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) 	Estudio randomizado, en doble ciego, controlado con placebo realizado en participantes TN con infección con GT 1 o 4, con o sin cirrosis. Los participantes fueron randomizados en una proporción de 3:1 a: ZEPATIER® durante 12 semanas (ITG) o placebo durante 12 semanas seguido de tratamiento de etiqueta abierta con ZEPATIER® durante 12 semanas (DTG).
C-EDGE COINFECTIO N (P061)	GT 1, 4 TN con o sin cirrosis Coinfección por HCV/HIV-1	<ul style="list-style-type: none"> • ZEPATIER® durante 12 semanas (N=217) 	Estudio de etiqueta abierta realizado en participantes TN coinfectados por HCV/HIV-1 con infección con GT 1 o 4, con o sin cirrosis. Los participantes recibieron ZEPATIER® durante 12 semanas.
C-SURFER (P052)	GT 1 TN o TE con o sin cirrosis Enfermedad renal crónica	<ul style="list-style-type: none"> • EBR[†] + GZR[†] durante 12 semanas (N=122) • Placebo durante 12 semanas (N=113) 	Estudio randomizado, en doble ciego, controlado con placebo realizado en participantes con infección con GT 1, con o sin cirrosis, con enfermedad renal crónica (CKD, por sus siglas en inglés) avanzada Estadio 4 (eGFR 15-29 ml/min/1.73 m ²) o Estadio 5 (eGFR < 15 ml/min/1.73 m ²), incluidos participantes que reciben hemodiálisis, que eran TN o habían fracasado con la terapia previa con IFN o terapia con peg-IFN ± RBV. Los participantes fueron randomizados en una proporción de 1:1 a uno de los siguientes grupos de tratamiento: EBR + GZR durante 12 semanas (ITG) o placebo durante 12 semanas seguido de tratamiento de etiqueta abierta con ZEPATIER® durante 12 semanas (DTG). Además, 11 participantes recibieron EBR + GZR de etiqueta abierta durante 12 semanas (grupo de PK intensiva).
C-WORTHY (P035)	GT 1, 3 TN con o sin cirrosis Participante TE con respuesta nula con o sin cirrosis TN con coinfección por HCV/HIV-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) 	Estudio de múltiples grupos, de múltiples estadios, randomizado, de etiqueta abierta que incluyó a participantes con infección con GT 1 o 3 que eran TN o que habían fracasado con la terapia previa con peg-IFN ± RBV. En el estadio que evalúa la duración más corta de la terapia en participantes con infección con GT 1b sin cirrosis, los participantes fueron randomizados en una proporción de 1:1 a EBR + GZR con o sin RBV durante 8 semanas. En el estadio que evalúa a participantes con infección con GT 3 sin cirrosis que eran TN, los participantes fueron randomizados a EBR + GZR con RBV durante 12 o 18 semanas. En los otros estadios, los participantes con infección con GT 1, con o sin cirrosis, que eran TN (con o sin coinfección por HCV/HIV-1) o que presentaban una respuesta nula 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) 	Estudio randomizado, de etiqueta abierta que incluyó a participantes TN con infección con genotipo 4 sin cirrosis. Los participantes fueron randomizados en una proporción de 1:1 a EBR + GZR durante 12 semanas o EBR + GZR + RBV durante 12 semanas.
C-EDGE TE (P068)	GT 1, 4 TE con o sin cirrosis con o sin coinfección por HCV/HIV-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) 	Estudio randomizado, de etiqueta abierta realizado en participantes con infección con GT 1 o 4, con o sin cirrosis, con o sin coinfección por HCV/HIV-1, que fracasaron con la terapia previa con peg-IFN + RBV. Los participantes fueron randomizados en una proporción de 1:1:1:1 a uno de los siguientes grupos de tratamiento: 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 de inhibidor de la proteasa de HCV [‡] con o sin cirrosis	<ul style="list-style-type: none"> • EBR[†] + GZR[†] + RBV[†] durante 12 semanas (N=79) 	Estudio de etiqueta abierta realizado en participantes con infección con GT 1, con o sin cirrosis, que fracasaron con el tratamiento previo con boceprevir, simeprevir, o telaprevir en combinación con peg-IFN + RBV. Los participantes 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 	Estudio de etiqueta abierta de ZEPATIER® + sofosbuvir realizado en participantes con infección con GT 1 o 3. Los participantes sin cirrosis, infectados con GT 3 fueron randomizados (1:1) a 8 o 12 semanas de tratamiento, y los

		3 (N= 15 y N=26, respectivamente) • ZEPATIER® + sofosbuvir [§] durante 4, 6 u 8 semanas en GT 1 (N=31, 50, y 21, respectivamente)	participantes con cirrosis, infectados con GT 3 recibieron 12 semanas de tratamiento. Los participantes sin cirrosis, infectados con GT 1 fueron randomizados (1:1) a 4 o 6 semanas de tratamiento, y los participantes con cirrosis, infectados con GT 1 fueron randomizados (1:1) a 6 u 8 semanas de tratamiento.
<p>GT = Genotipo TN = Sin tratamiento previo TE = Con tratamiento previo (que fracasaron con el tratamiento previo con interferón [IFN] o peginterferón alfa [peg-IFN] con o sin ribavirina (RBV) o fueron intolerantes a la terapia previa) ITG = Grupo de tratamiento inmediato DTG = Grupo de tratamiento diferido CKD = Enfermedad renal crónica Pbo = Placebo [†] EBR = elbasvir de 50 mg; GZR = grazoprevir de 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 (véase DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN) [‡] Fracaso del tratamiento previo con boceprevir, telaprevir, o simeprevir en combinación con peg-IFN + RBV [§] La dosis de sofosbuvir fue 400 mg una vez al día</p>			

La respuesta virológica sostenida fue el criterio de valoración primario en todos los estudios y se definió como un ARN de HCV menor que el límite inferior de cuantificación (LLOQ) 12 semanas después de la finalización del tratamiento (SVR). Los valores del ARN de HCV en suero se midieron durante estos estudios clínicos utilizando la prueba de HCV de COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman (versión 2.0) con un LLOQ de 15 ARN de HCV IU/mL, a excepción de C-WORTHY y C-SCAPE donde el ensayo tuvo un LLOQ de 25 ARN de HCV IU/mL.

Estudios clínicos en participantes que no habían recibido tratamiento previo con infección por hepatitis C crónica de genotipo 1 o 4

Las características demográficas y basales de los participantes que no habían recibido tratamiento previo con infección por CHC de genotipo 1 o 4 tratados con ZEPATIER® durante 12 semanas en C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-SURFER, C-WORTHY, y C-SCAPE se proporcionan en el Cuadro 14.

Cuadro 14: Características demográficas y basales de participantes que no habían recibido tratamiento con o sin cirrosis tratados con ZEPATIER® durante 12 semanas, con infección por hepatitis C crónica de genotipo 1 o 4

Estudio	C-EDGE TN (P060)	C-EDGE COINFECTION (Coinfección por HCV/HIV-1) (P061)	C-SURFER (CKD Estadios 4-5, incluida 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 (SD)	52 (11)	49 (9)	57 (9)	51 (12)	45 (7)	52 (11)
Género						
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 de 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 de HCV						
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 de HCV basal						
>800,000 IU/ml	215 (70)	127 (59)	56 (55)	85 (83)	7 (70)	490 (66)
Estado de cirrosis*						
Sin cirrosis	236 (77)	182 (84)	97 (96)	74 (72)	10 (100)	599 (81)

Con cirrosis	70 (23)	35 (16)	4 (4)	29 (28)	0 (0)	138 (19)
Estadio de la fibrosis hepática (Puntaje de 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)
Coinfección por HCV/HIV	0 (0)	217(100)	0 (0)	30 (29)	0 (0)	247 (34)
[†] Mediante biopsia hepática o mediante pruebas no invasivas. *12 participantes en C-SURFER con información sobre fibrosis incompleta se cuentan como sin cirrosis y no se incluyen en el estadio de fibrosis hepática.						

Resultados del estudio

El Cuadro 15 presenta los resultados del tratamiento para ZEPATIER® en participantes que no habían recibido tratamiento previo de los estudios C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-SURFER, C-WORTHY, y C-SCAPE y a partir de los datos combinados de estos estudios. En los estudios C-EDGE TN y C-SURFER se presentan los resultados del tratamiento para participantes tratados con ZEPATIER® en los grupos de tratamiento inmediato y el grupo de PK intensiva. En los estudios C-WORTHY y C-SCAPE, no se demostró que la adición de RBV a los regímenes mejore los resultados del tratamiento. Por lo tanto, solamente los grupos de tratamiento de 12 semanas sin RBV se presentan en el Cuadro 15.

Cuadro 15 Resultados del tratamiento después de 12 semanas de tratamiento en participantes que no habían recibido tratamiento previo con o sin cirrosis, con infección por hepatitis C crónica de genotipo 1 o 4

Estudio	C-EDGE TN (P060)	C-EDGE COINFECTION (Coinfección por HCV/HIV-1) (P061)	C-SURFER (CKD Estadios 4-5, incluida 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 global	95% (291/306)	95% (206/217)	95% (96/101)	94% (97/103)	90% (9/10)	95% (699/737)
IC de 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)
Resultado para participantes 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)
Recaída	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						
Sin cirrosis [§]	94% (223/236)	94% (171/182)	95% (92/97)	93% (69/74)	90% (9/10)	94% (564/599)
Con cirrosis	97% (68/70)	100% (35/35)	100% (4/4)	97% (28/29)	-----	98% (135/138)
SVR por estado de HIV						
Monoinfectado por HCV	95% (291/306)	-----	95% (96/101)	97% (71/73)	90% (9/10)	95% (467/490)
Coinfectado por HCV/HIV-1	-----	95% (206/217)	-----	87% (26/30)	-----	94% (232/247)
[‡] Intervalo de confianza basado en el método de Clopper-Pearson. [#] Incluye a participantes con rebote de carga viral. [†] Otro incluye a participantes que descontinuaron debido a eventos adversos, pérdida en el seguimiento, o retiro del participante. [‡] Incluye subtipos del genotipo 1 distintos a 1a o 1b. [§] Incluye a 1 participante con estado de cirrosis "desconocido" en C-SCAPE.						

Ninguno de los pacientes infectados con HIV-1 cambiaron su régimen de terapia antirretroviral debido a la pérdida de supresión del ARN de HIV-1 en plasma. En participantes que no habían recibido tratamiento previo, los resultados del tratamiento fueron congruentes en participantes con o sin cirrosis compensada y en participantes con o sin coinfección por HCV/HIV-1. Los resultados del tratamiento fueron congruentes en participantes con o sin CKD avanzada, incluidos participantes que reciben hemodiálisis.

Estudio clínico con tratamiento de 8 semanas en participantes que no habían recibido tratamiento previo, sin cirrosis, con infección por hepatitis C crónica de genotipo 1b

En el estudio C-WORTHY, los participantes que no habían recibido tratamiento previo con CHC de genotipo 1b sin cirrosis fueron tratados con EBR + GZR con o sin RBV durante 8 semanas.

Las características demográficas y basales para los participantes que no habían recibido tratamiento previo, sin cirrosis y sin coinfección por HIV-1, con infección por hepatitis C crónica de genotipo 1b tratados con ZEPATIER® durante 8 semanas se presentan a continuación.

En el estudio C-WORTHY, los participantes que no habían recibido tratamiento previo con CHC de genotipo 1b sin cirrosis fueron tratados con EBR + GZR con o sin RBV durante 8 semanas. En participantes tratados con EBR + GZR sin RBV, los participantes tenían una mediana de edad de 56 años (rango: 28 a 71); el 42% de los participantes eran hombre; 81% eran blancos; 19% eran negros o afroamericanos; 3% eran hispanos o latinos; el índice de masa corporal medio era 28 kg/m²; el 87% tenía niveles de ARN de HCV basales mayores de 800,000 IU/ml; el 90% tenía alelos no C/C en IL28B (CT o TT); y el 100% tenía un nivel de plaquetas basales ≥ 100 10³/microl y albúmina ≥ 3.5 gm/dl mediante biopsia hepática o pruebas no invasivas, ninguno tenía cirrosis y el 94% (29/31) tenía puntajes de METAVIR de F0-F2 y los otros 2 participantes tenían un puntaje de METAVIR de F3.

Resultados del estudio

Los resultados del tratamiento en participantes que no habían recibido tratamiento previo, con genotipo 1b, sin cirrosis, que recibieron EBR + GZR durante 8 semanas en C-WORTHY se presentan en el Cuadro 16. No se demostró que la adición de RBV mejore los resultados del tratamiento observados con EBR + GZR.

Cuadro 16: C-WORTHY: Resultados del tratamiento después de 8 semanas de tratamiento en participantes que no habían recibido tratamiento previo sin cirrosis con infección por hepatitis C crónica de genotipo 1b

Estudio	C-WORTHY (P035)
Régimen	EBR + GZR 8 semanas N=31
SVR global	94% (29/31)
IC de 95% [†]	(78.6, 99.2)
Resultado para participantes sin SVR	
Fracaso virológico durante el tratamiento	0 (0/31)
Recaída	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.

Estudios clínicos en participantes que habían recibido tratamiento previo, con infección por hepatitis C crónica de genotipo 1 o 4

Estudio C-EDGE TE – Participantes que habían recibido tratamiento previo que fracasaron con la terapia previa con PEG-IFN con RBV

Las características demográficas y basales para participantes que habían recibido tratamiento previo que fracasaron con la terapia previa con PEG-IFN con RBV, con infección por CHC de genotipo 1, o 4, se presentan en el Cuadro 17.

Cuadro 17: C-EDGE TE: Características demográficas y basales para participantes que habían recibido tratamiento previo y que fracasaron con Peg-IFN y RBV previos, con o sin cirrosis, durante 12-16 semanas, con infección por hepatitis C crónica de genotipo 1 o 4

Estudio	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 (SD)	56 (10)	55 (8)	55 (10)	55 (10)
Género				
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 de 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 de HCV				
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 de HCV basal (IU/ml)				
> 800,000 IU/ml	84 (80)	75 (72)	83 (82)	76 (73)
Estado de cirrosis				
Sin cirrosis	68 (65)	69 (66)	65 (64)	68 (65)
Con cirrosis	37 (35)	35 (34)	36 (36)	36 (35)
Estadio de 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)
Coinfectado por HCV/HIV	6 (6)	5 (5)	6 (6)	4 (4)

[†]Mediante biopsia hepática o pruebas no invasivas.

Resultados del estudio

Los resultados del tratamiento en participantes tratados con ZEPATIER® con o sin RBV durante 12 o 16 semanas se presentan en el Cuadro 18.

Cuadro 18: Estudio C-EDGE TE: Resultados del tratamiento después de 12 o 16 semanas de tratamiento en participantes que habían recibido tratamiento previo, y que fracasaron con peg-IFN con RBV previos con o sin cirrosis, con infección por hepatitis C crónica de genotipo 1 o 4

Estudio	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 global	92% (97/105)	94% (98/104)	93% (94/101)	97% (101/104)
IC de 95% ^P	(85.5, 96.7)	(87.9, 97.9)	(86.2, 97.2)	(91.8, 99.4)
Resultado para participantes sin SVR				
Fracaso virológico durante el tratamiento [#]	0% (0/105)	0% (0/104)	2% (2/101)	0% (0/104)
Recaída	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				
Sin cirrosis	94% (64/68)	97% (67/69)	92% (60/65)	96% (65/68)
Con cirrosis	89% (33/37)	89% (31/35)	94% (34/36)	100% (36/36)
SVR por respuesta a la terapia previa con HCV				
Fracaso virológico durante el tratamiento [¶]	89% (62/70)	91% (60/66)	92% (60/65)	95% (63/66)
Participante con recaída	100% (35/35)	100% (38/38)	94% (34/36)	100% (38/38)
SVR por estado de HIV				
Monoinfectado por HCV	92% (91/99)	94% (93/99)	94% (89/95)	97% (97/100)
Coinfectado por HCV/HIV	100% (6/6)	100% (5/5)	83% (5/6)	100% (4/4)

^P Basado en el método de Clopper-Pearson.
[#] Incluye a participantes con avance o rebote virológico.
[†] Otro incluye a participantes que descontinuaron debido a eventos adversos, pérdida en el seguimiento, o retiro del participante.
[‡] Incluye subtipos del genotipo 1 distintos a 1a o 1b.
[¶] Incluye a participantes con respuesta nula y con respuesta parcial.

La SVR global se alcanzó en el 92% y 97% de los participantes que reciben ZEPATIER® durante 12 semanas y ZEPATIER® + RBV durante 16 semanas, respectivamente. La SVR fue 100% en pacientes con recaída previa que recibieron ZEPATIER® durante 12 semanas, independientemente del genotipo o la presencia de cirrosis. La SVR fue 100% en participantes con genotipo 1b que recibieron ZEPATIER® durante 12 semanas, independientemente de la presencia de cirrosis o la respuesta a la terapia previa para HCV.

Entre los participantes con respuesta nula o parcial con genotipo 1a o 4, la respuesta más alta se alcanzó con la administración de ZEPATIER® + RBV durante 16 semanas. En participantes que recibieron ZEPATIER® + RBV durante 16 semanas, los resultados del tratamiento fueron congruentes en participantes con o sin cirrosis, y ningún participante fracasó debido al fracaso virológico. Entre los participantes con respuesta nula o parcial con genotipo 1a o 4, la SVR se alcanzó en el 93% de los participantes que recibieron ZEPATIER® + RBV durante 16 semanas; 90% en participantes que recibieron ZEPATIER® solo durante 16 semanas; 90% en participantes que recibieron ZEPATIER® + RBV durante 12 semanas; y 84% en participantes que recibieron ZEPATIER® solo durante 12 semanas.

No se observaron fracasos virológicos con HIV-1 en participantes que fracasaron con peg-IFN + RBV previos, con coinfección por HCV/HIV-1. En participantes que recibieron tratamiento previo, los resultados del tratamiento fueron congruentes en participantes con o sin cirrosis compensada y en participantes con o sin coinfección por HCV/HIV-1.

Estudio C-SALVAGE – Participantes que habían recibido tratamiento previo que fracasaron con terapia previa con PEG-IFN + RBV + inhibidor de la proteasa de HCV (boceprevir, simeprevir, o telaprevir)

Las características demográficas y basales para el estudio C-SALVAGE para participantes que fracasaron con terapia previa con peg-IFN + RBV con un inhibidor de la proteasa de HCV, con infección con genotipo 1, con o sin cirrosis tratados con EBR + GZR + RBV durante 12 semanas se proporcionan en el Cuadro 19.

Cuadro 19: C-SALVAGE: Características demográficas y basales para participantes que habían recibido tratamiento previo, que fracasaron con terapia previa con Peg-IFN + RBV + inhibidor de la proteasa de HCV (boceprevir, simeprevir, o telaprevir)

Estudio	C-SALVAGE (P048)
Régimen	EBR 50 mg + GZR 100 mg + RBV 12 Semanas N=79 n (%)
Características	
Edad (años)	
Media (SD)	54 (10)
Género	
Masculino	46 (58)
Raza	
Blanca	77 (97)
Negra o afroamericana	2 (3)
Genotipo de IL28B	
CC	2 (3)
No CC	77 (97)
Genotipo de HCV	
1a	30 (38)
1b	49 (62)
ARN de HCV basal (IU/ml)	
> 800,000 IU/ml	50 (63)
Estado de cirrosis	
Sin cirrosis	45 (57)
Con cirrosis	34 (43)
Estadio de fibrosis hepática (puntaje de METAVIR)[†]	
F0 a F2	37 (47)
F3	8 (10)
F4	34 (43)
Sustituciones asociadas a resistencia basales en NS3	
Ausencia	43 (54)
Presencia	36 (46)

[†]Mediante biopsia hepática o pruebas no invasivas.

Resultados del estudio

El resultado del tratamiento en participantes tratados con ZEPATIER® con ribavirina durante 12 semanas se presentan en el Cuadro 20.

Cuadro 20: C-SALVAGE: Resultados del tratamiento en participantes que habían recibido tratamiento previo y que fracasaron con terapia previa con Peg-IFN + RBV + inhibidor de la proteasa de HCV (boceprevir, simeprevir, o telaprevir)

Estudio	C-SALVAGE (P048)
Régimen	EBR 50 mg + GZR 100 mg + RBV 12 semanas N=79
SVR global	96% (76/79)
IC de 95% [†]	(89.3, 99.2)
Resultado para participantes sin SVR	
Fracaso virológico durante el tratamiento	0% (0)
Recaída	4% (3/79)
Otro [†]	0% (0)
SVR por genotipo	
1a	93% (28/30)
1b	98% (48/49)
SVR por estado de cirrosis	

Sin cirrosis	98% (44/45)
Con cirrosis	94% (32/34)
SVR por sustituciones asociadas a resistencia basales en NS3	
Ausencia	100% (43/43)
Presencia	92% (33/36)
*Basado en el método de Clopper-Pearson.	
†Otro incluye a participantes que descontinuaron debido a eventos adversos, pérdida en el seguimiento, o retiro del participante.	

La SVR global se alcanzó en el 96% (76/79) de los participantes que recibían EBR + GZR + RBV durante 12 semanas. El cuatro por ciento (3/79) de los participantes no alcanzó la SVR debido a recaídas. Los resultados del tratamiento fueron congruentes en participantes con genotipo 1a y genotipo 1b, en participantes con diferente respuesta a la terapia previa para HCV, y en participantes con o sin cirrosis. Los resultados del tratamiento fueron congruentes en participantes con o sin sustituciones asociadas a resistencia en NS3 en la basal (véase **MICROBIOLOGÍA**).

Con base en la falta de impacto de las sustituciones asociadas a resistencia basales en NS3 sobre los resultados del tratamiento, y los análisis de eficacia entre participantes que habían recibido tratamiento previo en los estudios C-SALVAGE y C-EDGE TE, el régimen de tratamiento recomendado para pacientes que han recibido tratamiento previo y que han fracasado con peg-IFN + RBV con boceprevir, simeprevir o telaprevir es el siguiente: para participantes con recaída con genotipo 1, administrar ZEPATIER® durante 12 semanas; para fracasos virológicos durante el tratamiento previo con genotipo 1b, administrar ZEPATIER® durante 12 semanas; y para fracasos virológicos durante el tratamiento previo con genotipo 1a, administrar ZEPATIER® + RBV durante 16 semanas (véase **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**).

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

Las características demográficas y basales para el estudio C-SURFER para participantes con infección por genotipo 1, con o sin cirrosis, con enfermedad renal crónica avanzada (CKD) Estadio 4 (eGFR 15-29 ml/min/1.73 m²) o Estadio 5 (eGFR < 15 ml/min/1.73 m²), incluidos participantes que reciben hemodiálisis, que no habían recibido tratamiento previo o que habían fracasado con la terapia previa con IFN o la terapia con peg-IFN ± RBV, se proporcionan en el Cuadro 21.

Cuadro 21: C-SURFER: Características basales y demográficas en participantes con enfermedad renal crónica avanzada que no habían recibido tratamiento previo o que habían fracasado con la terapia previa con IFN o Peg-IFN ± RBV, con o sin cirrosis, con infección por hepatitis C crónica de genotipo 1

Estudio	C-SURFER (P052)
Régimen	EBR + GZR 12 semanas N=122 n (%)
Características	
Edad (años)	
Media (SD)	57 (9)
Género	
Masculino	92 (75)
Raza	
Blanca	61 (50)
Negra o afroamericana	55 (45)
Asiática	5 (4)
Otra	1 (<1)
Genotipo de IL28B	
CC	32 (26)
No CC	88 (72)
Faltante	2 (2)
Genotipo de HCV	
1a	63 (52)
1b	59 (48)
1-Otro	0 (0)
ARN del HCV basal (IU/mL)	
> 800,000 IU/ml	69 (57)
Estado de cirrosis	
Sin cirrosis	115 (94)
Con cirrosis	7 (6)
Estadio de fibrosis hepática (puntaje de METAVIR)[†]	
F0 a F2	87 (71)
F3	13 (11)
F4	7 (6)
Sin evidencia de cirrosis por biomarcador	15 (12)

Estadio de CKD	
Estadio 4	22 (18)
Estadio 5	100 (82)
Hemodiálisis	
Estado del tratamiento previo para HCV	92 (75)
Sin tratamiento previo	101 (83)
Con tratamiento previo	21 (17)

[†]Mediante biopsia hepática o pruebas no invasivas.

Resultados del estudio

Los resultados del tratamiento en participantes tratados con ZEPATIER® durante 12 semanas en el grupo de tratamiento inmediato y el grupo de PK intensiva se presentan en el Cuadro 22.

Cuadro 22: Estudio C-SURFER: Resultados del tratamiento en participantes con enfermedad renal crónica avanzada que no habían recibido tratamiento previo o que habían fracasado con la terapia previa con IFN o Peg-IFN ± RBV, con o sin cirrosis, con infección por hepatitis C crónica de genotipo 1

Estudio	C-SURFER (P052)
Régimen	EBR + GZR 12 semanas N=122 [†]
SVR global	94% (115/122) [†]
IC de 95% [#]	(88.5, 97.7)
Resultado para participantes sin SVR	
Fracaso virológico durante el tratamiento	0% (0/122)
Recaída	<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	
Sin cirrosis	95% (109/115)
Con cirrosis	86% (6/7)
SVR por estado del tratamiento previo para HCV	
Sin tratamiento previo	95% (96/101)
Con tratamiento previo	90% (19/21)
SVR por estado de hemodiálisis	
No	97% (29/30)
Sí	93% (86/92)
SVR por estadio de la enfermedad renal crónica	
Estadio 4	100% (22/22)
Estadio 5	93% (93/100)

[†] Incluye a participantes en el grupo de PK intensiva.
[#] Basado en el método de Clopper-Pearson.
[†] La SVR se alcanzó en el 99% (115/116) de los participantes en la población de análisis primaria preespecificada, lo cual excluyó a participantes que no reciben por lo menos una dosis del tratamiento del estudio y aquellos con datos faltantes debido a muerte o discontinuación temprana del estudio por razones no relacionadas con la respuesta al tratamiento.
[‡] Otro incluye a participantes que discontinuaron debido a eventos adversos, pérdida en el seguimiento, o retiro del participante.
[§] Incluye subtipos del genotipo 1 distintos a 1a o 1b.

Estudio clínico en participantes que no habían recibido tratamiento previo, con infección por hepatitis C crónica de genotipo 3

Las características demográficas y basales en el estudio C-SWIFT, en participantes que no habían recibido tratamiento previo, con CHC de genotipo 3, con o sin cirrosis, sin coinfección por HIV-1, tratados con ZEPATIER® + sofosbuvir durante 8 o 12 semanas se presentan en el Cuadro 23.

Cuadro 23: Estudio C-SWIFT: Características demográficas y basales en participantes que no habían recibido tratamiento previo, con o sin cirrosis, con infección por hepatitis C crónica de genotipo 3

Estudio	C-SWIFT (P074)	
	ZEPATIER® + Sofosbuvir 8 semanas N=15 n (%)	ZEPATIER® + Sofosbuvir 12 semanas N=26 n (%)
Características		
Edad (años)		
Media (SD)	51 (10)	48 (11)
Género		
Masculino	11 (73)	18 (69)
Raza		
Blanca	15 (100)	26 (100)
Genotipo de IL28B		
CC	6 (40)	9 (35)
No CC	9 (60)	17 (65)
ARN del HCV basal		
>800,000 IU/ml	7 (47)	14 (54)
Estado de cirrosis		
Sin cirrosis	15 (100)	14 (54)
Con cirrosis	0 (0)	12 (46)
Estadio de fibrosis hepática (puntaje METAVIR)[†]		
F0 a F2	14 (93)	11 (42)
F3	1 (7)	3 (12)
F4	0 (0)	12 (46)

[†]Mediante biopsia hepática o pruebas no invasivas.

Resultados del estudio

Los resultados del tratamiento en participantes tratados con ZEPATIER® + sofosbuvir durante 8 o 12 semanas se presentan en el Cuadro 24.

Cuadro 24: Estudio C-SWIFT: Resultados del tratamiento en participantes que no habían recibido tratamiento previo, con o sin cirrosis, con infección por hepatitis C crónica de genotipo 3

Estudio	C-SWIFT (P074)	
	ZEPATIER® + Sofosbuvir 8 semanas N=15	ZEPATIER® + Sofosbuvir 12 semanas N=26
SVR global	93% (14/15)	92% (24/26)
IC de 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)
Recaída		
Otro [†]	7% (1/15)	4% (1/26)
	0% (0/15)	4% (1/26)
SVR por estado de cirrosis		
Sin cirrosis	93% (14/15)	100% (14/14)
Con cirrosis	-----	83% (10/12)

[†]Basado en el método de Clopper-Pearson.
[†]Otro incluye a participantes que descontinuaron debido a eventos adversos, pérdida en el seguimiento, o retiro del participante.

La SVR global se alcanzó en el 92% (24/26) de los participantes que no habían recibido tratamiento previo, con genotipo 3, con o sin cirrosis que recibieron ZEPATIER® con sofosbuvir durante 12 semanas y en el 93% (14/15) de los participantes que no habían recibido tratamiento previo sin cirrosis que recibieron ZEPATIER® con sofosbuvir durante 8 semanas. Con base en los resultados globales, incluida SVR en pacientes con cirrosis, se recomienda un régimen de 12 semanas de EBR + GZR con sofosbuvir para participantes que no han recibido tratamiento previo, con genotipo 3, con o sin cirrosis.

MICROBIOLOGÍA

Mecanismo de acción

ZEPATIER® combina dos agentes antivirales de acción directa con distintos mecanismos de acción y perfiles de resistencia que no se superponen para combatir el HCV en múltiples pasos en el ciclo de vida viral.

Elbasvir es un inhibidor de la NS5A del HCV, el cual es fundamental para la replicación del ARN viral y el ensamblaje del virión. El mecanismo de acción de elbasvir se ha caracterizado con base en la actividad antiviral del cultivo celular y los estudios de mapeo de resistencia al fármaco.

Grazoprevir es un inhibidor de la proteasa NS3/4A del HCV la cual es necesaria para la segmentación proteolítica de la poliproteína codificada del HCV (a formas maduras de las proteínas NS3, NS4A, NS4B, NS5A, y NS5B) y es fundamental para la replicación viral. En un ensayo bioquímico, grazoprevir inhibió la actividad proteolítica de las enzimas de la proteasa NS3/4A recombinante de los genotipos del HCV 1a, 1b, 3, y 4 con valores de IC₅₀ que oscilan entre 4 y 690 pM.

Actividad antiviral

En ensayos de replicón de HCV, los valores de EC₅₀ de elbasvir contra replicones de longitud completa de los genotipos 1a, 1b, 3a, y 4, fueron 0.004 nM, 0.003 nM, 0.14 nM, y 0.0003 nM, respectivamente. Los valores medianos de EC₅₀ de elbasvir contra los replicones quiméricos que codifican las secuencias de NS5A de aislados 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 ensayos del replicón de HCV, los valores de EC₅₀ de grazoprevir contra los replicones de longitud completa de los genotipos 1a, 1b, 3, y 4, fueron 0.4 nM, 0.5 nM, 35 nM, y 0.3 nM, respectivamente.

Los valores medianos de EC₅₀ de grazoprevir contra los replicones quiméricos que codifican las secuencias de NS3/4A de aislados clínicos fueron 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 un efecto antagónico en la reducción de los niveles de ARN del HCV en las células del replicón. La evaluación de elbasvir en combinación con ribavirina o sofosbuvir no mostró un efecto antagónico en la reducción de los niveles de ARN del HCV en las células del replicón.

Resistencia

En cultivo celular

Los replicones del HCV con una susceptibilidad reducida a elbasvir y grazoprevir han sido seleccionados en cultivos celulares para los genotipos 1a, 1b, 3, y 4, lo cual resultó en la aparición de sustituciones de aminoácidos asociadas a resistencia en NS5A o NS3, respectivamente. La mayoría de las sustituciones de aminoácidos en NS5A o NS3 seleccionadas en el cultivo celular, o identificadas en los estudios clínicos de Fase 2b y 3 se caracterizaron fenotípicamente en replicones de genotipo 1a, 1b, o 4. Las sustituciones de aminoácidos en NS5A y NS3 se evaluaron ya sea en el sistema de replicones estable o transitorio, y en algunos casos en ambos sistemas. Se informa la actividad antiviral máxima reducida.

En el caso de elbasvir, en replicones del HCV genotipo 1a, las sustituciones únicas en NS5A redujeron la actividad antiviral: Q30D (925 veces), Q30E (56 veces), Q30H (8 veces), Q30R (125 veces), L311 (134 veces), L31M (10 veces), L31V (125 veces), H58D (6 veces), Y93C (50 veces), Y93H (600 veces), Y93N (2000 veces) en 6 a 2000 veces. En replicones del genotipo 1b, las sustituciones únicas en NS5A redujeron la actividad antiviral de elbasvir: L31F (17 veces), L31M (7 veces), L31V (3 veces) y Y93H (17 veces) en 3 a 17 veces. En replicones del genotipo 3, las sustituciones únicas en NS5A redujeron la actividad antiviral de elbasvir: A30D (1280 veces), A30K (50 veces), L31F (143 veces), L31M (330 veces) y Y93H (485 veces) en 50 a 1280 veces. En replicones del genotipo 4, las sustituciones únicas en NS5A redujeron la actividad antiviral: L30H (240 veces), L30F (15 veces), L30S (4 veces), P32L (5 veces), P58D (1828 veces) y Y93H (23 veces) en 4 a 1828 veces. En general, en replicones del genotipo 1a, 1b, o 4 del HCV, las combinaciones de sustituciones asociadas a resistencia a elbasvir redujeron aún más la actividad antiviral de elbasvir.

En el caso de grazoprevir, en replicones del HCV genotipo 1a, las sustituciones únicas en 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) en 5 a 212 veces. V36M, V55A, Q80K/L, y V107I no tuvieron un impacto en la actividad antiviral de grazoprevir. En replicones del genotipo 1b, las sustituciones únicas en 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) en 8 a 375 veces. V107I no tuvo un impacto en la actividad de grazoprevir. En replicones del genotipo 3, las sustituciones únicas en NS3 redujeron la actividad antiviral: N77S (7 veces), Q168R (4 veces) y Q178R (5 veces) en 4 a 7 veces. En replicones del genotipo 4, las sustituciones únicas en NS3 redujeron la actividad antiviral: D168A (320 veces) y D168V (110 veces) en 110 a 320 veces. En general, en replicones del genotipo 1a, 1b, o 4 del HCV, las combinaciones de sustituciones asociadas a resistencia a grazoprevir redujeron aún más la actividad antiviral de grazoprevir.

En estudios clínicos

En un análisis combinado de participantes con genotipo 1, o 4 tratados con regímenes que contenían ZEPATIER® o elbasvir + grazoprevir con o sin ribavirina en estudios clínicos de Fase 2 y 3, los análisis de resistencia se llevaron a cabo en 50 participantes que presentaron fracaso virológico y tenían datos de secuencia disponibles (6 con fracaso virológico durante el tratamiento, 44 con recaída posterior al tratamiento).

Las sustituciones emergentes del tratamiento que se observaron en las poblaciones virales de estos participantes basadas en genotipos se presentan en el Cuadro 25. Las sustituciones emergentes del tratamiento se detectaron en ambos objetivos farmacológicos de HCV en 23/37 (62%) genotipo 1a, 1/8 (13%) genotipo 1b, y 2/5 (40%) genotipo 4.

Cuadro 25: Sustituciones de aminoácidos emergentes del tratamiento en el análisis combinado de ZEPATIER® con y sin regímenes de ribavirina en estudios clínicos de Fase 2 y Fase 3

Objetivo	Sustituciones de aminoácidos emergentes	Genotipo 1a N = 37 % (n)	Genotipo 1b N = 8 % (n)	Genotipo 4 N = 5 % (n)
NS5A	Cualquiera de las siguientes sustituciones en NS5A: 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/M31F/M/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 siguientes sustituciones en NS3: 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/V/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 el aminoácido 28 son M (genotipo 1a) y L (genotipo 1b y genotipo 4a y 4d). [†] Las secuencias de referencia para NS5A en el aminoácido 31 son L (genotipo 1a y genotipo 1b) y M (genotipo 4a y 4d). [‡] Las secuencias de referencia para NS5A en el aminoácido 58 son H (genotipo 1a) y P (genotipo 1b y genotipo 4a y 4d).				

En un análisis de participantes con genotipo 3 tratados con ZEPATIER® y sofosbuvir durante 12 semanas en un estudio clínico de Fase 2, un participante presentó recaída. Este participante tuvo una sustitución en NS5A Y93H emergente del tratamiento.

Resistencia cruzada in vitro

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

Grazoprevir es activo *in vitro* contra las siguientes sustituciones en NS3 del genotipo 1a que confieren resistencia a otros inhibidores de la proteasa de 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 en NS3 del genotipo 1b que confieren resistencia a otros inhibidores de la proteasa de 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/M/T. Algunas sustituciones en NS3 a A156 y a D168 confieren una actividad antiviral reducida a grazoprevir, así como a otros inhibidores de la proteasa de NS3/4A. Grazoprevir es completamente activo contra las variantes asociadas a la resistencia seleccionadas por los inhibidores de NS5A: L31I/M/V y Y93H.

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

Persistencia de sustituciones asociadas con resistencia

La persistencia de sustituciones de aminoácidos emergentes del tratamiento con elbasvir y grazoprevir en NS5A, y NS3, respectivamente, se evaluó en participantes infectados con genotipo 1 en estudios de Fase 2 y 3 cuyo virus

tuvo sustitución asociada con resistencia emergente del tratamiento en el objetivo farmacológico, y con datos disponibles hasta por lo menos 24 semanas después del tratamiento.

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

Entre los participantes infectados por genotipo 1 con sustituciones asociadas con resistencia en NS3 emergentes del tratamiento, estas sustituciones se volvieron indetectables en la semana 24 de seguimiento en el 67% (10/15) de los participantes con base en el secuenciamiento de la población.

Debido al número limitado de participantes infectados con genotipo 3 y 4 con sustituciones asociadas con resistencia en NS5A y NS3 emergentes del tratamiento, no se pudo establecer las tendencias en la persistencia de sustituciones emergentes del tratamiento en estos genotipos.

Efecto de los polimorfismos de HCV basales en la respuesta al tratamiento

Los análisis en estudios clínicos de Fase 2 y 3 de ZEPATIER®, o elbasvir + grazoprevir, con o sin ribavirina se llevaron a cabo a fin de explorar la asociación entre los polimorfismos de NS5A y/o NS3 basales y la respuesta al tratamiento entre participantes que alcanzaron la SVR o presentaron fracaso virológico (véase **INFORMACIÓN PRECLÍNICA SOBRE SEGURIDAD O ESTUDIOS CLÍNICOS**) y para quienes las secuencias basales están disponibles. Se evaluó el polimorfismo de NS5A basal en la posición 28, 30, 31, 58, y 93. En comparación con un replicón del genotipo 1a de HCV de referencia, las siguientes sustituciones en NS5A redujeron la actividad antiviral de elbasvir en más de 5 veces: M28T/A, Q30E/H/R/G/K/D, L31M/V/F, H58D, y Y93C/H/N. Se evaluaron los polimorfismos de NS3 basales en la posición 36, 54, 55, 56, 80, 107, 122, 132, 155, 156, 158, 168, 170, y 175.

Genotipo 1a

En análisis combinados de participantes infectados con genotipo 1a, los polimorfismos de NS5A basales que confieren una reducción de más de 5 veces de la actividad antiviral de elbasvir *in vitro* se identificaron en el 6% (29/491) de los participantes que no habían recibido tratamiento previo y en el 8% (26/334) de los participantes habían recibido tratamiento previo. Entre los participantes que no habían recibido tratamiento previo, la SVR se alcanzó en el 98% (432/439) de los participantes sin polimorfismos de NS5A basales y en el 55% (16/29) de los participantes con polimorfismos de NS5A basales que confieren una reducción de más de 5 veces de la actividad antiviral de elbasvir *in vitro*. Entre los participantes que habían recibido tratamiento previo, la SVR se alcanzó en el 99% (291/295) de los participantes sin polimorfismos de NS5A basales y en el 50% (13/26) de los participantes con polimorfismos de NS5A basales que confieren una reducción de más de 5 veces de la actividad antiviral de elbasvir *in vitro*.

En análisis combinados, la presencia de polimorfismos de NS3, incluido Q80K, antes del inicio de la terapia no tuvo ningún impacto en la respuesta al tratamiento entre los participantes infectados con genotipo 1a.

Genotipo 1b

En análisis combinados, la presencia de polimorfismos de NS5A antes del inicio de la terapia no tuvo ningún impacto en la respuesta al tratamiento entre los participantes infectados con genotipo 1b que no habían recibido tratamiento previo. Los polimorfismos de NS5A que confieren una reducción de más de 5 veces de la actividad antiviral de elbasvir *in vitro* se detectaron en el 14% (36/259) de los participantes que habían recibido tratamiento previo. La SVR se alcanzó en el 100% (223/223) de los participantes sin polimorfismos de NS5A basales y en el 86% (31/36) de los participantes con polimorfismos de NS5A basales que confieren una reducción de más de 5 veces de la actividad antiviral de elbasvir *in vitro*.

En análisis combinados, la presencia de polimorfismos de NS3 antes del inicio de la terapia no tuvo ningún impacto en la respuesta al tratamiento entre los participantes infectados con genotipo 1b.

Genotipo 4

En análisis combinados, la presencia de polimorfismos de NS5A antes del inicio de la terapia no tuvo ningún impacto en la respuesta al tratamiento entre los participantes infectados con genotipo 4.

En análisis combinados, la presencia de polimorfismos de NS3 antes del inicio de la terapia no tuvo ningún impacto en la respuesta al tratamiento entre los participantes infectados con genotipo 4 que no habían recibido tratamiento previo. Los polimorfismos de NS3 basales se identificaron mediante el secuenciamiento de la población en el 19% (7/36) de los participantes infectados con genotipo 4 que habían recibido tratamiento previo. En estos participantes, la SVR se alcanzó en el 100% (7/7) de los participantes con polimorfismos de NS3 basales en comparación con el 86% (25/29) en aquellos sin polimorfismo de NS3 basal.

Genotipo 3

En un estudio de Fase 2 (C-SWIFT) de ZEPATIER® con sofosbuvir, la presencia de polimorfismos de NS5A antes del inicio de la terapia no tuvo ningún impacto en la respuesta al tratamiento entre los participantes infectados con genotipo 3. Los polimorfismos de NS5A basales se identificaron mediante el secuenciamiento de la población en el 12% (3/25) de los participantes infectados con genotipo 3 que no habían recibido tratamiento previo. En estos participantes, la SVR se alcanzó en el 100% (3/3) de los participantes con polimorfismos de NS5A basales en comparación con el 95% (21/22) en aquellos sin polimorfismo de NS5A basal.

En este análisis, la presencia de polimorfismos de NS3 antes del inicio de la terapia no tuvo ningún impacto en la respuesta al tratamiento entre los participantes infectados con genotipo 3 que no habían recibido tratamiento previo.

Ningún participante tuvo polimorfismos de NS5B detectados en la basal.

5 INFORMACIÓN FARMACÉUTICA

5.1 LISTA DE EXCIPIENTES

- Lauril Sulfato de Sodio
- Copovidona
- Manitol
- Croscarmelosa de Sodio
- Cloruro de Sodio
- Dioxido de Silicio Coloidal
- Estearato de Magnesio
- Hipromelosa 2910
- Vitamina E Polietilenglicol succinato
- Celulosa Microcristalina
- Lactosa Monohidratado
- Opadry II Beige 39K170006
- Cera Carnauba
- Acetona[§]
- Agua Purificada[§]

[§] Removido durante el proceso.

5.2 INCOMPATIBILIDADES

Ninguna conocida.

5.3 VIDA ÚTIL

No utilizar el producto después de la fecha de expira impresa en el envase.

5.4 CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Almacenar por debajo de 30°C.

Mantenera ZEPATIER® en su empaque blíster original hasta su uso para protegerlo de la humedad.

5.5 NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Caja de cartón dúplex conteniendo 2 cartillas trifoliales, cada cartilla trifoliar conteniendo 2 blísteres de PVC/AL/Nylon –AL de 7 comprimidos recubiertos cada uno, para un total de 28 comprimidos recubiertos.

5.6 PRECAUCIONES ESPECIALES PARA LA ELIMINACIÓN FINAL

No hay requisitos especiales.

Todo producto sin usar o material de desecho se debe eliminar de acuerdo con los requisitos locales.

NOMBRE DE LA DROGUERIA IMPORTADORA

MERCK SHARP & DOHME PERU S.R.L.
Teléfono: 411-5100

FECHA DE REVISIÓN: 05/2020