

Información para Prescribir Amplia
ZEPATIER®
(Grazoprevir / Elbasvir)

Tracer Number: MK5172A-MEX-2017-014893

I. Denominación distintiva

ZEPATIER®

II. Denominación genérica

Grazoprevir / Elbasvir

III. Forma Farmacéutica y Formulación

Tableta

Fórmula

Cada tableta contiene:

Grazoprevir.....	100 mg
Elbasvir.....	50 mg
Excipiente cbp	1 tableta

Ingredientes inactivos (lista de excipientes):

Las tabletas incluyen los siguientes ingredientes inactivos: laurilsulfato de sodio, succinato de vitamina E y polietilenglicol, copovidona, hipromelosa, celulosa microcristalina, manitol, lactosa monohidratada, croscarmelosa sódica, cloruro de sodio, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio. Las tabletas tienen una película con un material de recubrimiento que incluye los siguientes ingredientes inactivos: lactosa monohidratada, hipromelosa, dióxido de titanio, triacetina, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo, óxido ferrosférico y cera de carnauba.

IV. Indicaciones Terapéuticas

ZEPATIER® está indicado para el tratamiento de la infección crónica por el virus de hepatitis C (CHC), en genotipos 1, 3 o 4 en adultos, en pacientes *naïve* (sin tratamiento previo) o tratados con anterioridad

V. Farmacocinética y Farmacodinamia

Clase Terapéutica

Antivirales de acción directa

Mecanismo de Acción

ZEPATIER® es una combinación de dosis fija de grazoprevir y elbasvir, los cuales son agentes antivirales de acción directa contra el virus de Hepatitis C [véase V. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA, Microbiología].

Farmacodinamia

Electrofisiología Cardíaca

Se han realizado estudios QT a fondo para elbasvir y grazoprevir.

Información para Prescribir Amplia **ZEPATIER®** (Grazoprevir / Elbasvir)

Tracer Number: MK5172A-MEX-2017-014893

El efecto de 700 mg de elbasvir en el intervalo QTc fue evaluado en un estudio a fondo del intervalo QT, aleatorizado, de una sola dosis, controlado con placebo y activo (400 mg de moxifloxacino), de 3 periodos cruzados, en 42 sujetos sanos. A una concentración plasmática 3 a 4 veces más alta que la concentración plasmática terapéutica, elbasvir no prolonga el intervalo QTc en ningún grado clínicamente relevante.

El efecto de 1,600 mg de grazoprevir en el intervalo QTc fue evaluado en un estudio a fondo del intervalo QT aleatorizado, de una sola dosis, controlado con placebo y activo (400 mg de moxifloxacino), de 3 periodos cruzados, en 41 sujetos sanos. A una concentración plasmática 40 veces más alta que la concentración plasmática terapéutica, grazoprevir no prolonga el intervalo QTc en ningún grado clínicamente relevante.

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 hacer diana en múltiples etapas en el ciclo de vida viral del HCV.

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

Grazoprevir es un inhibidor de la proteasa NS3/4A del HCV, la cual es necesaria para la escisión proteolítica de la poliproteína codificada del HCV (hacia formas maduras de proteínas NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B) y es esencial para la replicación viral. En un ensayo bioquímico, grazoprevir inhibió la actividad proteolítica de las enzimas proteasa NS3/4A recombinantes de los genotipos 1a, 1b, 2, 3, 4, 5, y 6 del HCV, con valores de IC₅₀ oscilando de 4 a 690 pM.

Actividad Antiviral

En ensayos de replicón del HCV, los valores de EC₅₀ de elbasvir contra los replicones de longitud completa de los genotipos 1a, 1b, 2a, 3a, 4, 5, y replicones quiméricos del genotipo 6, fueron 0.004 nM, 0.003 nM, 0.003 nM, 0.14 nM, 0.0003 nM, 0.001 nM, y 0.009 nM, respectivamente. Los valores medianos de EC₅₀ de elbasvir contra los replicones quiméricos que codifican secuencias de NS5A de cepas clínicas aisladas 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=4), 1.85 nM para el genotipo 2 (rango 0.003-20 nM; N=6), 0.02 nM para el genotipo 3a (rango 0.01-0.33 nM; N=9), 0.0007 nM para el genotipo 4 (rango 0.0002-34 nM; N=14), 0.0007 nM para el genotipo 5 (rango 0.0004-43 nM; N=11), y 0.016 nM para el genotipo 6 (rango 0.002-2.7 nM; N=11).

En ensayos de replicón de HCV, los valores de EC₅₀ de grazoprevir contra replicones de longitud completa de los genotipos 1a, 1b, 2, 3, 4, y 5, y replicones quiméricos del genotipo 6, fueron 0.4 nM, 0.5 nM, 2.3 nM, 35 nM, 0.3 nM, 1.5 nM, y 0.9 nM, respectivamente.

Información para Prescribir Amplia **ZEPATIER®** (Grazoprevir / Elbasvir)

Tracer Number: MK5172A-MEX-2017-014893

Los valores medianos de EC₅₀ de grazoprevir contra replicones quiméricos que codifican secuencias de NS3/4A de cepas clínicas aisladas 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), 2.9 nM para el genotipo 2 (rango 2.3-3.7 nM; N=3), 5.85 nM para el genotipo 3 (rango 2.1-7.6 nM; N=6), 0.2 nM para el genotipo 4 (rango 0.11-0.33 nM; N=5), 1.5 nM para el genotipo 5 (rango 0.4-6.6 nM; N=5), y 0.2 nM para el genotipo 6 (rango 0.1-0.9 nM; N=9).

La evaluación de elbasvir en combinación con grazoprevir, ribavirina, o sofosbuvir no mostró efecto antagonista para reducir los niveles de RNA del HCV en las células replicones. La evaluación de grazoprevir en combinación con ribavirina o sofosbuvir no mostró efecto antagonista para reducir los niveles de RNA del HCV en las células replicón.

Resistencia

En Cultivo Celular

Se han seleccionado replicones de HCV con susceptibilidad reducida a elbasvir y grazoprevir en cultivo celular, para los genotipos 1a, 1b, 3 y 4.

Para elbasvir, en replicones del HCV genotipo 1a, sustituciones NS5A únicas Q30D/E/H/R, L31M/V y Y93C/H/N redujeron la actividad antiviral de elbasvir en 6 a 2,000 veces. En replicones del genotipo 1b, sustituciones NS5A únicas L31F y Y93H redujeron la actividad antiviral de elbasvir 17 veces. En replicones del genotipo 3, sustituciones NS5A únicas Y93H redujeron la actividad antiviral de elbasvir 485 veces. En replicones del genotipo 4, sustituciones NS5A únicas L30S, M31V y Y93H redujeron la actividad antiviral de elbasvir de 3 a 23 veces. En general, en los replicones de los genotipos 1a, 1b o 4 del HCV, las combinaciones de sustituciones asociadas a la resistencia a elbasvir redujeron más aún la actividad antiviral de elbasvir.

Para grazoprevir, en replicones de HCV genotipo 1a, sustituciones NS3 únicas D168A/E/G/S/V redujeron la actividad antiviral de grazoprevir de 2 a 81 veces. En replicones del genotipo 1b, sustituciones NS3 únicas F43S, A156S/T/V y D168A/G/V redujeron la actividad antiviral de grazoprevir de 2 a 375 veces. En replicones del genotipo 3, sustituciones NS3 únicas N77S, V163I, Q168R y Q178R redujeron la actividad antiviral de grazoprevir de 3 a 7 veces. En replicones del genotipo 4, sustituciones NS3 únicas D168A/V redujeron la actividad antiviral de grazoprevir de 110 a 320 veces. En general, en replicones del HCV genotipos 1a, 1b o 4, las combinaciones de sustituciones asociadas a la resistencia a grazoprevir redujeron aún más la actividad antiviral de grazoprevir.

En Estudios Clínicos

En un análisis conjunto de sujetos con genotipos 1 o 4 tratados con esquemas que contenían ZEPATIER® o elbasvir + grazoprevir con o sin ribavirina en estudios clínicos Fases 2 y 3, se realizaron análisis de resistencia para 50 sujetos que experimentaron falla virológica y tenían información de secuencia disponible (6 con falla virológica estando en tratamiento, 44 con recaída posterior al tratamiento).

En la Tabla 1 se muestran las sustituciones surgidas durante el tratamiento, observadas en las poblaciones virales de estos sujetos con base en los genotipos. Las sustituciones surgidas durante el tratamiento fueron detectadas en ambos blancos del fármaco contra HCV en 23/37 sujetos (62%) del genotipo 1a, 1/8 (13%) del genotipo 1b y 2/5 (40%) del genotipo 4.

Información para Prescribir Amplia **ZEPATIER®** (Grazoprevir / Elbasvir)

Tracer Number: MK5172A-MEX-2017-014893

Tabla 1: Sustituciones de Aminoácidos Surgidas Durante el Tratamiento en el Análisis Conjunto de ZEPATIER® con o sin Esquemas de Ribavirina en Estudios Clínicos Fase 2 y Fase 3

Blanco	Sustituciones de Aminoácido Surgidas	Genotipo 1a N = 37 % (n)	Genotipo 1b N = 8 % (n)	Genotipo 4 N = 5 % (n)
NS5A	Cualquiera de las siguientes sustituciones 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/M31M/F/I/V†	11% (4)	25% (2)	40% (2)
	H/P58D‡	5% (3)	--	20% (1)
	Y93H/N/S	14% (5)	63% (5)	20% (1)
NS3	Cualquiera de las siguientes sustituciones 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)

*Secuencias de referencia para el aminoácido 28 de NS5A son M (genotipo 1ª) y L (genotipo 1b y genotipos 4a y 4d)

†Secuencias de referencia para el aminoácido 31 de NS5A son L (genotipo 1a y genotipo 1b) y M (genotipos 4ª y 4d).

‡Secuencias de referencia para el aminoácido 58 de NS5A son H (genotipo 1a) y P (genotipo 1b y genotipos 4ª y 4d)

En un análisis de sujetos del genotipo 3 tratados con ZEPATIER® y sofosbuvir por 12 semanas en un estudio clínico Fase 2, un sujeto experimentó una recaída. Este sujeto tuvo una sustitución NS5A Y93H surgida durante el tratamiento.

Resistencia Cruzada *In Vitro*

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

Información para Prescribir Amplia **ZEPATIER®** (Grazoprevir / Elbasvir)

Tracer Number: MK5172A-MEX-2017-014893

Grazoprevir es activo *in vitro* contra las siguientes sustituciones NS3 del genotipo 1b, las cuales confieren resistencia a otros inhibidores de proteasa NS3/4A: V36A/L/M, Q41R, F43L, T54A/S, V55A/I, Y56F, Q80K/R, V107I, S122A/G/R/T, I132V, R155K, A156S, D168N/S, I170T/V. Grazoprevir es activo *in vitro* contra las siguientes sustituciones NS3 del genotipo 1b, que confieren resistencia a otros inhibidores de proteasa NS3/4A: V36A/I/L/M, Q41L/R, F43S, T54A/C/G/S, V55A/I, Y56F, Q80L/R, V107I, S122A/G/R, R155E/K/N/Q/S, A156G/S, D168E/N/S, V170A/I/T. Algunas sustituciones NS3 en A156 y D168 confieren actividad antiviral reducida a grazoprevir, así como a otros inhibidores de proteasa NS3/4A. Grazoprevir es completamente activo contra variantes asociadas con resistencia seleccionadas por inhibidores NS5A.

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

Persistencia de Sustituciones Asociadas a Resistencia

La persistencia de sustituciones de aminoácidos en NS3 y NS5A surgidas durante el tratamiento de elbasvir y grazoprevir, respectivamente, fueron evaluadas en sujetos infectados con genotipo 1 en estudios Fase 2 y Fase 3 cuyos virus tenían sustitución asociada a resistencia surgida durante el tratamiento en la diana del fármaco y con información disponible a través de al menos 24 semanas posteriores al tratamiento.

Las sustituciones NS5A asociadas a resistencia surgidas durante el tratamiento fueron generalmente más persistentes que las sustituciones NS3 asociadas a resistencia. Entre los sujetos infectados con genotipo 1 que tenían una o más sustituciones NS5A asociadas a resistencia y surgidas durante el tratamiento, estas sustituciones se volvieron indetectables en el seguimiento de la semana 12 en sólo el 5% (2/44) de los pacientes y 0% (0/12) de los sujetos con información de seguimiento en la semana 24.

Entre los sujetos infectados con el genotipo 1 con sustituciones NS3 asociadas a resistencia surgidas durante el tratamiento, estas sustituciones se volvieron indetectables en el seguimiento de la semana 24 en el 67% (10/15) de los sujetos con base en la secuenciación de la población.

Debido al número limitado de sujetos infectados con genotipos 3 y 4 con sustituciones NS5A y NS3 asociadas a resistencia surgidas durante el tratamiento, no pudieron establecerse las tendencias de persistencia de sustituciones surgidas durante el tratamiento en estos genotipos.

Efecto del Polimorfismo Basal del HCV en la Respuesta al Tratamiento

Se realizaron análisis en los estudios clínicos Fases 2 y 3 de ZEPATIER®, o elbasvir + grazoprevir, con o sin ribavirina para explorar la asociación entre los polimorfismos basales NS5A y/o NS3 y la respuesta al tratamiento entre los sujetos que alcanzaron la SVR (por las siglas en inglés para Sustained Virological Response, o Respuesta virológica sostenida) o experimentaron falla virológica [ver ESTUDIOS CLÍNICOS, Panorama de Estudios Clínicos] y para los que estaban disponibles las secuencias basales. Se evaluó el polimorfismo NS5A basal en las posiciones 28, 30, 31, 58, y 93. Comparado con un replicón de referencia de HCV genotipo 1a, las siguientes sustituciones NS5A redujeron la actividad antiviral de elbasvir más de 5 veces: M28T/A, Q30E/H/R/G/K/D, L31M/V/F, H58D, y Y93C/H/N. Se evaluaron los polimorfismos NS3 basales en las posiciones 36, 54, 55, 56, 80, 107, 122, 132, 155, 156, 158, 168, 170 y 175.

Información para Prescribir Amplia **ZEPATIER®** (Grazoprevir / Elbasvir)

Tracer Number: MK5172A-MEX-2017-014893

Genotipo 1a

En análisis conjuntos de pacientes infectados con el genotipo 1a, se identificaron polimorfismos NS5A basales que confieren reducción mayor de 5 veces en la actividad antiviral de elbasvir *in vitro* en el 6% (29/491) de los sujetos vírgenes a tratamiento y el 8% (26/334) de los sujetos con exposición previa al tratamiento. Entre los pacientes vírgenes a tratamiento, se alcanzó la SVR en el 98% (432/439) de los sujetos sin polimorfismos NS5A basales y en el 55% (16/29) de los sujetos con polimorfismos NS5A basales, que confieren una reducción mayor de 5 veces en la actividad antiviral de elbasvir *in vitro*. Entre los sujetos con exposición previa al tratamiento, se alcanzó la SVR en el 99% (291/295) de los sujetos sin polimorfismos NS5A basales y en el 50% (13/26) de los sujetos con polimorfismos NS5A basales, que confieren una reducción mayor de 5 veces en la actividad antiviral de elbasvir *in vitro*.

En análisis conjuntos, la presencia de polimorfismos NS3, incluyendo Q80K, previo al inicio de la terapia no afectó la respuesta al tratamiento entre los pacientes infectados con el genotipo 1a.

Genotipo 1b

En análisis conjuntos, la presencia de polimorfismos NS5A antes del inicio de la terapia no afectó la respuesta al tratamiento entre los sujetos infectados con el genotipo 1b vírgenes a tratamiento. Se detectaron polimorfismos NS5A que confieren reducción mayor de 5 veces en la actividad antiviral de elbasvir *in vitro*, en el 14% (36/259) de los sujetos con exposición previa al tratamiento. La SVR se alcanzó en el 100% (223/223) de los sujetos sin polimorfismos NS5A basales y en el 86% (31/36) de los sujetos con polimorfismos NS5A basales, que confieren una reducción mayor de 5 veces en la actividad antiviral de elbasvir *in vitro*.

En análisis conjuntos, la presencia de polimorfismos NS3 antes del inicio de la terapia no impactó la respuesta al tratamiento entre los pacientes infectados con el genotipo 1b.

Genotipo 4

En análisis conjuntos, la presencia de polimorfismos NS5A antes del inicio de la terapia no afectó la respuesta al tratamiento entre los sujetos infectados con el genotipo 4.

En análisis conjuntos, la presencia de polimorfismos NS3 antes del inicio de la terapia no impactó la respuesta al tratamiento entre los sujetos infectados con el genotipo 4, vírgenes a tratamiento. Se identificaron polimorfismos NS3 basales por secuenciación de la población en el 19% (7/36) de los sujetos infectados con el genotipo 4 con exposición previa al tratamiento. En estos sujetos, la SRV se alcanzó en el 100% (7/7) de los sujetos con polimorfismos NS3 basales, comparado con el 86% (25/29) en aquellos sin polimorfismo NS3 basal.

Información para Prescribir Amplia **ZEPATIER®** (Grazoprevir / Elbasvir)

Tracer Number: MK5172A-MEX-2017-014893

Genotipo 3

En un estudio Fase 2 (C-SWIFT) de ZEPATIER® con sofosbuvir, la presencia de polimorfismos NS5A previo al inicio de la terapia no afectó la respuesta al tratamiento entre los sujetos infectados con el genotipo 3. Se identificaron polimorfismos NS5A basales por secuenciación de la población en el 12% (3/25) de los sujetos infectados con el genotipo 3, vírgenes a tratamiento. En estos sujetos, se alcanzó la SVR en el 100% (3/3) de los sujetos con polimorfismos NS5A basales, comparado con el 95% (21/22) en aquellos sin polimorfismo NS5A basal.

En este análisis, la presencia de polimorfismos NS3 previo al inicio de la terapia no afectó la respuesta al tratamiento entre los sujetos vírgenes a tratamiento, infectados con el genotipo 3.

No se detectó ningún paciente con polimorfismos NS5B a nivel basal.

Farmacocinética

Introducción General

Las propiedades farmacocinéticas de elbasvir y grazoprevir han sido evaluadas en sujetos adultos no infectados con HCV y en sujetos adultos infectados con HCV. La farmacocinética de elbasvir fue similar en los sujetos sanos y en los sujetos infectados con HCV y fue aproximadamente proporcional a la dosis en el rango de 5-100 mg una vez al día. La exposición oral de grazoprevir es aproximadamente 2 veces mayor en sujetos infectados con HCV, comparado con sujetos sanos. La farmacocinética de grazoprevir incrementó de manera mayor a proporcional a la dosis, en el rango de 10-800 mg una vez al día en sujetos infectados con HCV. La co-administración de ribavirina o sofosbuvir con ZEPATIER® no tuvo un efecto clínicamente relevante en el AUC plasmática y la C_{max} de elbasvir y grazoprevir, comparado con la administración de ZEPATIER® solo. Con base en el modelo farmacocinético de población en sujetos no cirróticos infectados con HCV, la media geométrica en estado estable del AUC_{0-24} y la C_{max} con 50 mg de elbasvir fueron 2,180 nM•hr y 137 nM, respectivamente y la media geométrica en estado de equilibrio del AUC_{0-24} y la C_{max} de grazoprevir con 100 mg fueron 1,860 nM•hr y 220 nM, respectivamente. Después de la administración una vez al día de ZEPATIER® a sujetos infectados con HCV, elbasvir y grazoprevir alcanzaron el estado de equilibrio en aproximadamente 6 días.

Absorción

Absorción

Después de la administración de ZEPATIER® a sujetos infectados con HCV, las concentraciones plasmáticas pico de elbasvir ocurren en un T_{max} mediano de 3 horas (rango de 3 a 6 horas); las concentraciones plasmáticas pico de grazoprevir ocurren en un T_{max} mediano de 2 horas (rango de 30 minutos a 3 horas). Se estima que la biodisponibilidad absoluta de elbasvir es de 32% y la de grazoprevir se estima que es de 10 a 40%.

Información para Prescribir Amplia **ZEPATIER®** (Grazoprevir / Elbasvir)

Tracer Number: MK5172A-MEX-2017-014893

Efecto de los Alimentos

Con relación a condiciones de ayuno, la administración de una sola dosis de ZEPATIER® con una comida rica en grasas (900 kcal, 500 kcal de grasa) a sujetos sanos resultó en disminución en el AUC_{0-inf} y la C_{max} de elbasvir de aproximadamente 11% y 15%, respectivamente, e incrementos en el AUC_{0-inf} y la C_{max} de grazoprevir de aproximadamente 1.5 veces y 2.8 veces, respectivamente. Estas diferencias en la exposición de elbasvir y grazoprevir no son clínicamente relevantes; por lo tanto, ZEPATIER® puede tomarse independientemente de los alimentos.

Distribución

Elbasvir y grazoprevir se unen extensamente (>99.9% y 98.8%, respectivamente) a las proteínas plasmáticas humanas. Ambos, elbasvir y grazoprevir se unen a la albumina sérica humana y a la glucoproteína- α 1 ácida. La unión a proteínas plasmáticas no se altera significativamente en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

En estudios preclínicos de distribución, elbasvir se distribuye en la mayoría de los tejidos incluyendo el hígado; mientras que grazoprevir se distribuye predominantemente en el hígado, facilitado probablemente por transporte activo a través del transportador de captación hepática OATP1B.

Metabolismo

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

Eliminación

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

Excreción

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

Poblaciones Especiales

Insuficiencia Renal

Se evaluó la farmacocinética de elbasvir y grazoprevir en sujetos no infectados con HCV con insuficiencia renal grave (TFGe [tasa de filtración glomerular estimada] <30 mL/min/1.73 m²) con o sin hemodiálisis y también en sujetos infectados con HCV con insuficiencia renal grave con o sin hemodiálisis.

Información para Prescribir Amplia **ZEPATIER®** (Grazoprevir / Elbasvir)

Tracer Number: MK5172A-MEX-2017-014893

Con relación a sujetos no infectados con HCV con función renal normal (TFGe >80 mL/min/1.73 m²), los valores del AUC de elbasvir y grazoprevir incrementaron en 86% y 65%, respectivamente, en sujetos no infectados con HCV con insuficiencia renal grave que no estaban en diálisis. Con relación a sujetos con función renal normal, los valores del AUC de elbasvir y grazoprevir se mantuvieron sin cambios en sujetos no infectados con HCV con insuficiencia renal grave, dependiente de diálisis. Elbasvir y grazoprevir están fuertemente unidas a las proteínas plasmáticas. Elbasvir y grazoprevir no se eliminan por hemodiálisis. Las concentraciones de elbasvir no fueron cuantificables en las muestras de dializado. Menos del 0.5% de grazoprevir fue recuperado en el dializado en una sesión de diálisis de 4 horas. No se espera que elbasvir y grazoprevir se eliminen por diálisis peritoneal.

En análisis de farmacocinética poblacional el AUC de elbasvir fue 25% mayor en sujetos dependientes de diálisis y 46% mayor en sujetos no dependientes de diálisis con insuficiencia renal grave, comparado con el AUC de elbasvir en pacientes sin insuficiencia renal grave. En análisis de farmacocinética poblacional en pacientes infectados con HCV, el AUC de grazoprevir fue 10% mayor en pacientes dependientes de diálisis y 40% mayor en pacientes no dependientes de diálisis con insuficiencia renal grave, comparado con el AUC de grazoprevir en pacientes sin insuficiencia renal grave.

En general, los cambios en la exposición de elbasvir y grazoprevir en pacientes infectados con HCV con insuficiencia renal con o sin diálisis, no son relevantes clínicamente. Por lo tanto, no se recomiendan ajustes a la dosificación de ZEPATIER® en pacientes infectados con HCV con insuficiencia renal, independientemente del estado de diálisis [véase XIII. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN, *Insuficiencia Renal*].

Insuficiencia Hepática

Se evaluó la farmacocinética de elbasvir y grazoprevir en sujetos no infectados con HCV con insuficiencia hepática leve (puntuación 5-6 en la Categoría A de Child-Pugh [CP-A]), insuficiencia hepática moderada (puntuación 7-9 en la Categoría B de Child-Pugh [CP-B]) e insuficiencia hepática grave (puntuación 10-15 en la Categoría C de Child-Pugh [CP-C]). Además, la farmacocinética de elbasvir y grazoprevir también se evaluó en sujetos infectados con HCV con insuficiencia hepática leve (CP-A) o insuficiencia hepática moderada (CP-B).

El AUC_{0-inf} de elbasvir disminuyó 40% en sujetos no infectados con HCV con insuficiencia hepática leve, comparados con sujetos sanos correspondientes. En sujetos no infectados con HCV con insuficiencia hepática leve, el AUC₀₋₂₄ en estado estable de grazoprevir incrementó 70%, comparado con sujetos sanos correspondientes. Los análisis de PK (farmacocinética) en la población de sujetos infectados con HCV en estudios Fases 2 y 3 demostraron que el AUC en estado de equilibrio de elbasvir fue similar en sujetos infectados con HCV con insuficiencia hepática leve, comparados con sujetos sin insuficiencia hepática. El AUC₀₋₂₄ en estado estable de grazoprevir aumentó aproximadamente 65% en sujetos infectados por HCV con cirrosis compensada, comparados con sujetos infectados por HCV y no cirróticos. Con base en esta información, no se recomiendan ajustes a la dosificación de ZEPATIER® en sujetos infectados con HCV con insuficiencia hepática leve (CP-A), incluyendo aquellos con cirrosis compensada.

Información para Prescribir Amplia **ZEPATIER®** (Grazoprevir / Elbasvir)

Tracer Number: MK5172A-MEX-2017-014893

El AUC de Elbasvir disminuyó 28% en sujetos no infectados con HCV con insuficiencia hepática moderada, comparados con sujetos sanos correspondientes. El AUC en estado de equilibrio de elbasvir fue similar en sujetos infectados con HCV con insuficiencia hepática moderada, comparados con sujetos sin insuficiencia hepática. Comparada con la de sujetos sanos correspondientes, el AUC₀₋₂₄ en estado estable de grazoprevir incrementó 5 veces en sujetos no infectados con HCV con insuficiencia hepática moderada (CP-B). No se recomienda ZEPATIER® en sujetos infectados con HCV con insuficiencia hepática moderada, debido a la falta de experiencia de eficacia y seguridad clínicas en esta población y al aumento esperado en la exposición a grazoprevir.

El AUC_{0-inf} de elbasvir disminuyó 12% en sujetos no infectados con HCV con insuficiencia hepática grave, comparados con los sujetos sanos correspondientes. El AUC₀₋₂₄ en estado de equilibrio de grazoprevir aumentó 12 veces en sujetos no infectados con HCV con insuficiencia hepática grave, comparada con sujetos sanos correspondientes. ZEPATIER® está contraindicado en sujetos infectados con HCV con insuficiencia hepática grave (CP-C) con base en el aumento significativo en la exposición a grazoprevir observada en sujetos no infectados con HCV, con insuficiencia hepática grave [véase VI. CONTRAINDICACIONES y XIII. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN, Insuficiencia Hepática].

Pediátrica

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

Geriátrica

En los análisis de farmacocinética de la población, se estima que las AUC de elbasvir y grazoprevir sean 16% y 45% más altas, respectivamente, en sujetos ≥65 años de edad, comparados con sujetos menores a 65 años de edad. No se recomiendan ajustes en la dosis de ZEPATIER® con base en la edad [véase XIII. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN, Uso Geriátrico].

Raza

En los análisis de farmacocinética de la población, se estima que las AUC de elbasvir y grazoprevir sean 15% y 50% mayores, respectivamente, para asiáticos comparados con Blancos. Las estimaciones de farmacocinética en población de la exposición a elbasvir y grazoprevir fueron comparables entre blancos y negros/afroamericanos. No se recomiendan ajustes en la dosis de ZEPATIER® con base en la raza/etnicidad.

Género

En los análisis de farmacocinética de la población, se estima que las AUC de elbasvir y grazoprevir sean 30% y 50% mayores, respectivamente, en mujeres comparadas con varones. No se recomienda ajustar la dosis de ZEPATIER® con base en el sexo.

Información para Prescribir Amplia **ZEPATIER®** (Grazoprevir / Elbasvir)

Tracer Number: MK5172A-MEX-2017-014893

Peso/IMC

En los análisis de farmacocinética de la población, no hubo efecto del peso en la farmacocinética de elbasvir. Se estima que el AUC de grazoprevir sea 15% mayor en sujetos que pesan 53 kg, comparado con un sujeto de 77 kg. Este cambio no es relevante clínicamente para grazoprevir. Por lo tanto, no se recomienda ajustar la dosis de ZEPATIER® con base en el peso / IMC.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Panorama de Estudios Clínicos

La seguridad y eficacia de ZEPATIER® o elbasvir + grazoprevir se evaluó en 8 estudios clínicos en aproximadamente 1,800 sujetos con infección de hepatitis C crónica (HCC) de genotipos (GT) 1, 3, 4 o 6, con hepatopatía compensada (con y sin cirrosis). En la Tabla 2 se encuentra un panorama de los estudios.

Tabla 2. Estudios Realizados con ZEPATIER®

Estudio	Población	Brazos del Estudio y Duración (Número de Sujetos Tratados)
C-EDGE TN (doble ciego)	GT 1, 4, 6 TN con o sin cirrosis	<ul style="list-style-type: none"> • ZEPATIER® por 12 semanas (N=316) • Placebo por 12 semanas (N=105)
C-EDGE COINFECCIÓN (abierto)	GT 1, 4, 6 TN con o sin cirrosis Coinfección de VHC/VIH-1	<ul style="list-style-type: none"> • ZEPATIER® por 12 semanas (N=218)
C-SURFER (doble ciego)	GT 1 TN o TE con o sin cirrosis Enfermedad Renal Crónica	<ul style="list-style-type: none"> • EBR* + GZR* por 12 semanas (N=122) • Placebo por 12 semanas (N=113)
C-WORTHY (abierto)	GT 1, 3 TN con o sin cirrosis Paciente TE con o sin cirrosis, con Respuesta Nula Coinfección TN VHC / VIH-1 sin cirrosis	<ul style="list-style-type: none"> • EBR* + GZR* por 8, 12, o 18 semanas (N=31, 136, y 63, respectivamente) • EBR* + GZR* + RBV[†] por 8, 12, o 18 semanas (N=60, 152, y 65, respectivamente)
C-SCAPE (abierto)	GT 4, 6 TN sin cirrosis	<ul style="list-style-type: none"> • EBR* + GZR* por 12 semanas (N=14) • EBR* + GZR* + RBV[†] por 12 semanas (N=14)
C-EDGE TE (abierto)	GT 1, 4, 6 TE con o sin cirrosis Con o sin Co-infección de VHC/VIH-1	<ul style="list-style-type: none"> • ZEPATIER® por 12 o 16 semanas (N=105, y 105, respectivamente) • ZEPATIER® + RBV[†] por 12 o 16 semanas (N=104 y 106, respectivamente)
C-SALVAGE (abierto)	GT 1 TE con esquema de inhibidor de proteasa DE VHC [‡] con o sin cirrosis	<ul style="list-style-type: none"> • EBR* + GZR* + RBV[†] por 12 semanas (N=79)
C-SWIFT (abierto)	GT 1, 3 TN con o sin cirrosis	<ul style="list-style-type: none"> • ZEPATIER® + sofosbuvir[§] por 8 o 12 semanas en GT 3 (N= 15 y N=26, respectivamente) • ZEPATIER® + sofosbuvir[§] por 4, 6 u 8 semanas en GT 1 (N=31, 50, y 21, respectivamente)

GT = Genotipo

TN = Sin Exposición Previa al Tratamiento

TE = Con Exposición Previa al Tratamiento (fracaso con el tratamiento previo con interferón [IFN] o peginterferón alfa [peg - IFN] con o sin ribavirina (RBV) o fueron intolerantes a la terapia previa)

*EBR = elbasvir 50 mg; GZR = grazoprevir 100 mg; EBR + GZR = co-administrados como agentes solos

[†]RBV fue administrada en una dosis total diaria de 800 mg a 1,400 mg con base en el peso [véase XIII. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN, Adultos]

[‡]Fracaso del tratamiento previo con boceprevir, telaprevir, o simeprevir en combinación con peg - IFN + RBV

Información para Prescribir Amplia **ZEPATIER®** (Grazoprevir / Elbasvir)

Tracer Number: MK5172A-MEX-2017-014893

⁵ La dosis de sofosbuvir fue de 400 mg una vez al día.

- C-EDGE TN fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes sin exposición previa al tratamiento, con infección por genotipos 1, 4 o 6, con o sin cirrosis. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 3:1 a: ZEPATIER® por 12 semanas (grupo de tratamiento inmediato) o placebo por 12 semanas, seguido por tratamiento abierto con ZEPATIER® por 12 semanas (grupo de tratamiento diferido).
- C-EDGE COINFECTION fue un estudio abierto en pacientes sin exposición previa al tratamiento co-infectados con VHC/VIH-1 con infección del genotipo 1, 4, o 6, con o sin cirrosis. Los pacientes recibieron ZEPATIER por 12 semanas.
- C-SURFER fue un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en pacientes con infección del genotipo 1, con o sin cirrosis, con enfermedad renal crónica (ERC) Etapa 4 (TFGe 15-29 mL/min/1.73 m²) o Etapa 5 (TFGe <15 mL/min/1.73 m²), incluyendo pacientes en hemodiálisis, si exposición previa al tratamiento o que tuvieron un fracaso con la terapia previa con IFN o peg-IFN ± terapia con RBV. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 a uno de los siguientes grupos de tratamiento: EBR + GZR por 12 semanas (grupo de tratamiento inmediato) o placebo por 12 semanas seguido por un tratamiento abierto con EBR + GZR por 12 semanas (grupo de tratamiento diferido). Además, 11 pacientes recibieron EBR + GZR abierto por 12 semanas (brazo de PK intensiva).
- C-WORTHY fue un estudio de brazos múltiples, multi-etapas, aleatorizado, abierto, el cual incluyó sujetos con infección por genotipo 1 o 3 sin exposición previa al tratamiento o que tuvieron un fracaso con la terapia previa con peg-IFN ± terapia con RBV. En la etapa de evaluación de la duración más corta de terapia en los sujetos con infección del genotipo 1b sin cirrosis, los sujetos fueron aleatorizados en una proporción 1:1 a EBR + GZR con o sin RBV por 8 semanas. En la etapa de evaluación de sujetos con infección del genotipo 3 sin cirrosis y sin exposición previa al tratamiento, los sujetos fueron aleatorizados a EBR + GZR con RBV por 12 o 18 semanas. En las otras etapas, los sujetos con infección del GT 1 con o sin cirrosis, sin exposición previa al tratamiento (con o sin co-infección de VHC/VIH-1) o que tuvieron respuesta nula al tratamiento de peg-IFN + RBV, fueron aleatorizados a EBR + GZR con o sin RBV por 8, 12 o 18 semanas.
- C-SCAPE fue un estudio aleatorizado, abierto que incluía sujetos sin exposición previa al tratamiento con infección del genotipo 4 o 6, sin cirrosis. Los sujetos fueron aleatorizados en una proporción 1:1 a EBR + GZR por 12 semanas o EBR + GZR + RBV por 12 semanas.
- C-EDGE TE fue un estudio aleatorizado, abierto en sujetos con infección del genotipo 1, 4 o 6, con o sin cirrosis, con o sin co-infección de VHC/VIH-1, que tuvieron un fracaso con la terapia previa de peg-IFN + terapia con RBV. Los sujetos fueron aleatorizados en una proporción 1:1:1:1 a uno de los siguientes grupos de tratamiento: ZEPATIER® por 12 semanas, ZEPATIER® + RBV por 12 semanas, ZEPATIER® por 16 semanas, o ZEPATIER® + RBV por 16 semanas.
- C-SALVAGE fue un estudio abierto en sujetos con infección por el genotipo 1, con o sin cirrosis, que tuvieron un fracaso con el tratamiento previo con boceprevir, simeprevir, o telaprevir en combinación con peg-IFN + RBV. Los sujetos recibieron EBR + GZR + RBV por 12 semanas.

Información para Prescribir Amplia **ZEPATIER®** (Grazoprevir / Elbasvir)

Tracer Number: MK5172A-MEX-2017-014893

- C-SWIFT fue un estudio abierto de ZEPATIER® + sofosbuvir en pacientes sin exposición previa al tratamiento con infección del genotipo 1 o 3. Los sujetos infectados con el genotipo 3 no cirrótico, fueron aleatorizados (1:1) a 8 o 12 semanas de tratamiento, y los pacientes infectados con el genotipo 3 cirrótico, recibieron 12 semanas de tratamiento. Los pacientes infectados con el genotipo 1 no cirrótico, fueron aleatorizados (1:1) a 4 o 6 semanas de tratamiento, y los pacientes infectados con el genotipo 1 cirrótico fueron aleatorizados (1:1) a 6 u 8 semanas de tratamiento.

La respuesta virológica sostenida (SVR por las siglas en inglés para *Sustained virologic response*) fue el punto final primario en todos los estudios y fue definida como RNA del VHC menor que el límite inferior de cuantificación (MLIC) a las 12 semanas después del cese del tratamiento (SVR). Los valores séricos de RNA del VHC fueron medidos durante estos estudios clínicos usando la prueba de COBAS AmpliPrep/COBAS Taqman VHC (versión 2.0) con un MLIC de 15 UI/mL RNA HCV, con la excepción de C-WORTHY y C-SCAPE donde el ensayo tuvo un MLIC de 25 UI/mL RNA HCV.

Estudios Clínicos en Pacientes Sin Exposición Previa al Tratamiento con Infección de Hepatitis C Crónica Genotipo 1, 4, o 6

Sujetos sin exposición previa al tratamiento con infección de hepatitis C crónica genotipo 1, 4, o 6 tratados con ZEPATIER® por 12 semanas en C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-SURFER, C-WORTHY, y C-SCAPE tuvieron una edad mediana de 53 años (rango: 20 a 82); 67% de los sujetos fueron hombres; 67% fueron blancos; 21% fueron negros o afroamericanos; 8% fueron hispanos o latinos; el índice de masa corporal promedio fue de 26 kg/m²; 66% tuvo niveles basales de RNA del VHC mayores que 800,000 UI/mL; 18% tenían cirrosis; 68% tenían alelos IL28B no-C/C (CT o TT); 33% tenía co-infección de VHC/VIH-1 y 91% tenían infección crónica por hepatitis C genotipo 1, 7% tenía genotipo 4 y 2% tenía genotipo 6.

La Tabla 3 presenta los desenlaces del tratamiento para ZEPATIER® en los sujetos sin exposición previa al tratamiento de los estudios C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-SURFER, C-WORTHY, y C-SCAPE y de los datos conjuntos de estos estudios. En los estudios C-WORTHY y C-SCAPE, se presentan los desenlaces del tratamiento para sujetos tratados con ZEPATIER® en los grupos de tratamiento inmediato y en el brazo de PK intensiva. En los estudios C-WORTHY y C-SCAPE, la adición de RBV a los esquemas no mostró mejorar los resultados del tratamiento. Por lo tanto, sólo los brazos de tratamiento de 12 semanas sin RBV se presentan en la Tabla 3.

Información para Prescribir Amplia
ZEPATIER®
(Grazoprevir / Elbasvir)

Tracer Number: MK5172A-MEX-2017-014893

Tabla 3: Resultados del Tratamiento después de 12 Semanas de Tratamiento en Pacientes sin Exposición Previa al Tratamiento, con o sin Cirrosis, con Infección por Hepatitis C Crónica, Genotipos 1 o 4

Estudio	C-EDGE TN	C-EDGE COINFECCIÓN (Coinfección de VHC / VIH-1)	C-SURFER (ERC Etapas 4-5, incluyendo diálisis)	C-WORTHY	C-SCAPE	Todos los estudios
Esquema	ZEPATIER® 12 Semanas N=306	ZEPATIER® 12 Semanas N=217	EBR + GZR 12 Semanas N=101	EBR + GZR 12 Semanas N=103	EBR + GZR 12 Semanas N= (10)	N=737
SVR General	95% (291/306)	95% (206/217)	95% (96/101)	94% (97/103)	90% (9/10)	95% (699/737)
Resultados para sujetos sin SVR						
Falla bajo Trata- miento Viroológico *	<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 Cirrótico						
No cirrótico [§]	94% (223/236)	94% (171/182)	95% (92/97)	93% (69/74)	90% (9/10)	94% (564/599)
Cirrótico	97% (68/70)	100% (35/35)	100% (4/4)	97% (28/29)	-----	98% (135/138)
SVR por estado de VIH						
Mono infectados con HCV	95% (291/306)	-----	95% (96/101)	97% (71/73)	90% (9/10)	95% (467/490)

**Información para Prescribir Amplia
ZEPATIER®
(Grazoprevir / Elbasvir)**

Tracer Number: MK5172A-MEX-2017-014893

Co- infectados con VHC/VIH-1	-----	95% (206/217)	-----	87% (26/30)	-----	94% (233/247)
---------------------------------------	-------	---------------	-------	-------------	-------	------------------

*Incluye sujetos con intercorrenencia virológica.

†Otro incluye sujetos que descontinuaron debido a evento adverso, pérdida al seguimiento, o retiro del sujeto.

‡Incluye genotipo 1, subtipos diferentes a 1a o 1b.

§Incluye 1 sujeto con cirrosis de estado “desconocido” en C-SCAPE.

Ningún sujeto infectado con VIH-1 cambió su esquema de terapia antirretroviral debido a pérdida de la supresión de RNA del VIH-1 en el plasma. En sujetos sin exposición previa al tratamiento, los desenlaces del tratamiento fueron consistentes en los sujetos con o sin cirrosis compensada y en sujetos con o sin co-infección de VHC/VIH-1. Los desenlaces del tratamiento fueron consistentes en los sujetos con o sin ERC, incluyendo sujetos en hemodiálisis.

Estudio Clínico con 8 Semanas de Tratamiento en Pacientes Sin Exposición Previa al Tratamiento, Sin Cirrosis, con Infección de Hepatitis C Crónica Genotipo 1b

En el estudio C-WORTHY, sujetos sin exposición previa al tratamiento con HCC genotipo 1b sin cirrosis fueron tratados con EBR + GZR con o sin RBV por 8 semanas. En sujetos tratados con EBR + GZR sin RBV, los sujetos tenían una edad mediana de 56 años (rango: 28 a 71); 42% de los sujetos eran hombres, 81% fueron blancos; 19% fueron negros o afroamericanos; 3% fueron hispanos o latinos; el índice de masa corporal promedio fue de 28 kg/m²; 87% tuvieron niveles basales de RNA de VHC mayores que 800,000 UI/mL; y 90% tuvieron alelos IL28B no-C/C (CT o TT). Por biopsia hepática o pruebas no invasivas, todos fueron no cirróticos y el 94% (29/31) tuvo puntuaciones METAVIR de F0-F2 y los otros sujetos tuvieron una puntuación METAVIR de F3.

En general se alcanzó la SVR en el 94% (29/31) en los sujetos sin exposición previa al tratamiento con genotipo 1b sin cirrosis que recibieron EBR + GZR por 8 semanas. Dos de los treinta y un sujetos no alcanzaron SVR debido a una recaída. La SVR fue alcanzada en el 97% (28/29) de los sujetos con puntuaciones METAVIR de F0-F2 y 50% (1/2) sujetos con puntuación METAVIR de F3. La adición de RBV no mostró mejorar los resultados del tratamiento observados con EBR + GZR.

Información para Prescribir Amplia
ZEPATIER®
(Grazoprevir / Elbasvir)

Tracer Number: MK5172A-MEX-2017-014893

Estudios Clínicos en Sujetos con Exposición Previa al tratamiento con Infección de Hepatitis C Crónica Genotipo 1 o 4

Estudio C-EDGE TE – Pacientes con Exposición Previa al Tratamiento cuya Terapia Previa con Peg-IFN y RBV Fracasó

En el estudio C-EDGE TE , sujetos con exposición previa al tratamiento cuya terapia previa con peg-IFN y RBV fracasó, con infección de hepatitis C crónica genotipo 1, 4, o 6 tuvieron una edad mediana de 56 años (rango:19 a 77); 65% de los sujetos fueron hombres; 68% fueron Blancos; 17% fueron Negros o Afroamericanos; 9% fueron Hispanos o Latinos; el índice de masa corporal promedio fue de 27 kg/m²; 75% tenían niveles basales de RNA del VHC mayores a 800,000 UI/mL; 35% tenían cirrosis; 79% tenían alelos IL28B no C/C (CT o TT); 5% tenía co-infección de VHC/VIH-1; 90% tenían infección crónica por hepatitis C genotipo 1; 9% genotipo 4 y 1% genotipo 6.

Los desenlaces del tratamiento en sujetos tratados con ZEPATIER® con o sin RBV por 12 o 16 semanas se presentan en la Tabla 4.

Información para Prescribir Amplia
ZEPATIER®
(Grazoprevir / Elbasvir)

Tracer Number: MK5172A-MEX-2017-014893

Tabla 4: Estudio C-EDGE TE: Desenlaces del Tratamiento después de 12 o 16 Semanas de Tratamiento en Sujetos con o sin Cirrosis con Exposición Previa al Tratamiento cuya Terapia Previa con Peg-IFN y RBV Falló, con Infección por Hepatitis C Genotipos 1 o 4

Esquema	ZEPATIER® 12 semanas N=105	ZEPATIER® + RBV 12 semanas N=104	ZEPATIER® 16 semanas N=101	ZEPATIER® + RBV 16 semanas N=104
SVR General	92% (97/105)	94% (98/104)	93% (94/101)	97% (101/104)
Desenlaces para sujetos sin SVR				
Falla en el Tratamiento Viroológico*	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				
No cirrótico	94% (64/68)	97% (67/69)	92% (60/65)	96% (65/68)
Cirrótico	89% (33/37)	89% (31/35)	94% (34/36)	100% (36/36)
SVR por Respuesta a la Terapia de HCV Previa				
Falla en el Tratamiento Viroológico¶	89% (62/70)	91% (60/66)	92% (60/65)	95% (63/66)
Paciente con recaída	100% (35/35)	100% (38/38)	94% (34/36)	100% (38/38)
SVR por estatus de HIV				
Monoinfectado con HCV	92% (91/99)	94% (93/99)	94% (89/95)	97% (97/100)
Co-infectado con VHC/VIH-1	100% (6/6)	100% (5/5)	83% (5/6)	100% (4/4)

*Incluye sujetos con intercorrenencia virológica o rebote.

†Otro incluye sujetos discontinuados debido a evento adverso, pérdida al seguimiento, o retiro del paciente.

‡Incluye genotipo 1, subtipos diferentes a 1a o 1b.

¶Incluye pacientes con respuesta nula y respuesta parcial.

Información para Prescribir Amplia **ZEPATIER®** (Grazoprevir / Elbasvir)

Tracer Number: MK5172A-MEX-2017-014893

La SVR en general fue alcanzada en el 92% y 97% de los sujetos que recibieron ZEPATIER® por 12 semanas y ZEPATIER® + RBV por 16 semanas, respectivamente. La SVR fue del 100% en sujetos con recaídas previas quienes recibieron ZEPATIER® por 12 semanas, independientemente del genotipo o la presencia de cirrosis. La SVR fue del 100% en sujetos con genotipo 1b que recibieron ZEPATIER® por 12 semanas, independientemente de la presencia de cirrosis o respuesta a la terapia de VHC previa.

Entre los pacientes del genotipo 1a o 4, con respuesta nula o parcial, la mayor respuesta fue alcanzada con la administración de ZEPATIER® + RBV por 16 semanas. En sujetos que recibieron ZEPATIER® + RBV por 16 semanas, los desenlaces del tratamiento fueron consistentes en sujetos con o sin cirrosis, y ningún sujeto falló debido a falla virológica. La SVR fue alcanzada en el 93% de los sujetos que recibieron ZEPATIER® + RBV por 16 semanas; 90% en sujetos que recibieron ZEPATIER® solo por 16 semanas; 90% en sujetos que recibieron ZEPATIER® + RBV por 12 semanas; y el 84% en sujetos que recibieron ZEPATIER® solo por 12 semanas.

No se observaron fallas virológicas de VIH-1 en sujetos con fracaso previo con peg-IFN + RBV con co-infección de VHC/VIH-1. En pacientes con exposición previa al tratamiento, los desenlaces del tratamiento fueron consistentes en sujetos con o sin cirrosis compensada y en sujetos con o sin co-infección de VHC/VIH-1.

Estudio C-SALVAGE – Sujetos con Exposición Previa al Tratamiento cuya Terapia Previa de Peg-IFN + RBV + Inhibidor de Proteasa del VHC Fracaso (Boceprevir, Simeprevir, o Telaprevir)

En el estudio C-SALVAGE, los sujetos cuya terapia con peg-IFN + RBV con un inhibidor de proteasa del VHC fracasó, con infección por genotipo 1, con o sin cirrosis, tratados con EBR + GZR + RBV por 12 semanas tuvieron una edad mediana de 55 años (rango: 23 a 75); 58% de los sujetos eran hombres; 97% eran Blancos; 3% eran Negros o Afroamericanos; 15% eran Hispanos o Latinos; el índice de masa corporal promedio fue de 28 kg/m²; 63% tenían niveles basales de RNA del VHC mayores a 800,000 UI/mL; 43% tenían cirrosis; 97% tenían alelos IL28b no C/C (CT o TT); y 46% tenían sustituciones asociadas a la resistencia NS3 a nivel basal.

La SVR en general se alcanzó en el 96% (76/79) de los sujetos que recibieron EBR + GZR + RBV por 12 semanas. Cuatro por ciento (3/79) de los sujetos no la alcanzó debido a una recaída. Los desenlaces del tratamiento fueron consistentes en los sujetos con genotipo 1a y genotipo 1b, en sujetos con respuesta diferente a la terapia previa de VHC, y en sujetos con o sin cirrosis. Los desenlaces del tratamiento fueron consistentes en sujetos con o sin sustitución asociada a la resistencia NS3 a nivel basal. [Véase V. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA, Microbiología].

Información para Prescribir Amplia **ZEPATIER®** (Grazoprevir / Elbasvir)

Tracer Number: MK5172A-MEX-2017-014893

Con base en la falta de efecto de las sustituciones asociadas a la resistencia NS3 basales en los desenlaces del tratamiento, y los análisis de eficacia entre los sujetos con exposición previa al tratamiento en los estudios C-SALVAGE y C-EDGE TE, el esquema de tratamiento recomendado para los pacientes con exposición previa al tratamiento que fracasaron con peg-IFN + RBV con boceprevir, simeprevir o telaprevir es el siguiente: para pacientes con recaídas, del genotipo 1, administrar ZEPATIER por 12 semanas; y para genotipo 1a, con fracaso virológico con tratamiento previo, administrar ZEPATIER + RBV por 16 semanas [véase XIII. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN, Insuficiencia Renal].

Estudio Clínico en Sujetos con Enfermedad Renal Crónica Avanzada con Infección de Hepatitis C Crónica Genotipo 1

En el estudio C-SURFER, los sujetos con infección por el genotipo 1, con o sin cirrosis, con enfermedad renal crónica avanzada (ERC) Etapa 4 (TFGe 15-29 mL/min/1.73 m²) o Etapa 5 (TFGe <15 mL/min/1.73 m²), incluyendo sujetos en hemodiálisis, sin exposición previa al tratamiento o que su terapia previa con IFN o peg-IFN ± RBV fracasó, tuvieron una edad mediana de 58 años (rango; 31 a 76); 75% de los sujetos eran hombres; 50% eran Blancos; 45% eran Negros o Afroamericanos; 11% eran Hispanos o Latinos; 57% tuvieron niveles basales de RNA del VHC mayores que 800,000 UI/mL; 75% estaban en diálisis; 6% tenían cirrosis; y 72% tenían alelos IL28B no C/C (CT o TT).

Los desenlaces del tratamiento en pacientes tratados con ZEPATIER® por 12 semanas en el grupo de tratamiento inmediato y en el brazo de PK intensiva se presentan en la Tabla 5.

Información para Prescribir Amplia
ZEPATIER®
(Grazoprevir / Elbasvir)

Tracer Number: MK5172A-MEX-2017-014893

Tabla 5: Estudio C-SURFER: Desenlaces del Tratamiento en Sujetos con Enfermedad Renal Crónica Avanzada Sin Exposición Previa al Tratamiento o que su Terapia Previa con IFN o Peg-IFN ± RBV, con o sin Cirrosis Fracasó, con Infección de Hepatitis C Crónica Genotipo 1

Esquema	EBR + GZR 12 semanas N=122*
SVR General	94% (115/122) [†]
Desenlace para sujetos sin SVR	
Falla en el Tratamiento Viroológico	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	
No Cirrótico	95% (109/115)
Cirrótico	86% (6/7)
SVR por Estado de Tratamiento Previo de VHC	
Sin Exposición Previa al Tratamiento	95% (96/101)
Con Exposición Previa al Tratamiento	90% (19/21)
SVR por Estado de diálisis	
No	97% (29/30)
Sí	93% (86/92)
SVR por Etapa de Enfermedad Renal Crónica	
Etapa 4	100% (22/22)
Etapa 5	93% (93/100)

*Incluye sujetos en el brazo de PK intensiva

[†]Se alcanzó la SVR en el 99% (115/116) de los sujetos en la población de análisis primario especificada previamente, la cual excluyó a sujetos que no recibieron al menos una dosis del tratamiento en estudio y aquellos con datos perdidos debido a muerte o discontinuación temprana del estudio por razones no relacionadas a la respuesta al tratamiento.

[‡]Otro incluye sujetos discontinuados debido a evento adverso, pérdida al seguimiento, o retiro del paciente.

[§]Incluye genotipo 1 subtipos diferentes a 1a o 1b.

Estudio Clínico en Sujetos sin Experiencia Previa al Tratamiento, con Infección por Hepatitis C Crónica, Genotipo 3

En el estudio C-SWIFT, sujetos sin experiencia previa a tratamiento con CHC genotipo 3, con o sin cirrosis, tratados con ZEPATIER® + sofosbuvir por 8 o 12 semanas tuvieron una edad mediana de 52 años (rango: 26 a 69); 71% de los sujetos eran hombres; 100% eran Blancos; 49% eran Hispanos o Latinos; el índice de masa corporal promedio fue de 29 kg/m²; 51% tuvieron niveles basales de RNA del VHC mayores a o iguales a 800,000 UI/mL; 29% tenían cirrosis, y 63% tenía alelos IL28B no C/C (CT o TT).

En la Tabla 6 se presentan los desenlaces del tratamiento.

Información para Prescribir Amplia **ZEPATIER®** (Grazoprevir / Elbasvir)

Tracer Number: MK5172A-MEX-2017-014893

Tabla 6: Estudio C-SWIFT: Desenlaces del Tratamiento en Sujetos sin Exposición Previa al Tratamiento, con o sin Cirrosis, con Infección por Hepatitis C Crónica, Genotipo 3

Régimen	ZEPATIER® + Sofosbuvir 8 Semanas N=15	ZEPATIER® + Sofosbuvir 12 Semanas N=26
SVR General	93% (14/15)	92% (24/26)
Desenlace para sujetos sin SVR		
Falla Viroológica en Tratamiento	0% (0/15)	0% (0/26)
Recaída	7% (1/15)	4% (1/26)
Otro*	0% (0/15)	4% (1/26)
SVR por estatus de Cirrosis		
No-cirróticos	93% (14/15)	100% (14/14)
Cirróticos	----	83% (10/12)

*Otro incluye sujetos que descontinuaron debido a evento adverso, pérdida al seguimiento, o retiro del sujeto.

La SVR en general se alcanzó en el 92% (24/26) de los sujetos sin exposición previa al tratamiento, con genotipo 3, con o sin cirrosis que recibieron ZEPATIER® con sofosbuvir por 12 semanas y en el 93% (14/15) de los sujetos sin exposición previa al tratamiento sin cirrosis que recibieron ZEPATIER® con sofosbuvir por 8 semanas. Con base en los resultados generales, incluyendo la SVR en pacientes con cirrosis, se recomienda un esquema de 12 semanas de ZEPATIER® con sofosbuvir para sujetos sin exposición previa al tratamiento con genotipo 3, con o sin cirrosis.

VI. Contraindicaciones

ZEPATIER® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a elbasvir, grazoprevir, o cualquiera de sus componentes.

ZEPATIER® está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B), debido a una falta de experiencia clínica de seguridad y eficacia en esta población de pacientes y al incremento esperado en la concentración plasmática de grazoprevir. ZEPATIER® está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) debido al incremento significativo esperado en la concentración plasmática de grazoprevir y el aumento en el riesgo de elevaciones de alanina aminotransferasa (ALT) [véase XIII. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN, Insuficiencia Hepática].

ZEPATIER® está contraindicado con medicamentos que inhiben el polipéptido 1B transportador de cationes orgánicos (OATP1B) que se sabe o se espera que incrementen significativamente las concentraciones plasmáticas de grazoprevir, como atazanavir, darunavir, lopinavir, saquinavir, tipranavir o ciclosporina, debido al incremento en el riesgo de elevaciones de ALT [ver VII. PRECAUCIONES GENERALES, Riesgo de Reacciones Adversas o Reducción del Efecto Terapéutico Debido a Interacciones Medicamentosas y X. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO].

Información para Prescribir Amplia **ZEPATIER®** (Grazoprevir / Elbasvir)

Tracer Number: MK5172A-MEX-2017-014893

ZEPATIER® está contraindicado con medicamentos que son inductores potentes del citocromo P450 3A (CYP3A), como fenitoína, carbamazepina o Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*), o con efavirenz, debido a las significativas y esperadas disminuciones en las concentraciones plasmáticas de elbasvir y grazoprevir y a la pérdida de la respuesta virológica [ver VII. PRECAUCIONES GENERALES, Riesgo de Reacciones Adversas o Reducción del Efecto Terapéutico Debido a Interacciones Medicamentosas y X. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO].

ZEPATIER® está contraindicado con rifampicina, debido a un incremento inicial significativo en la concentración plasmática de grazoprevir con la administración simultánea (debido a inhibición de OATP1B), seguido por disminuciones en las concentraciones plasmáticas de elbasvir y grazoprevir durante la co-administración continua (debido a una inducción potente de CYP3A).

Si se administra ZEPATIER® con ribavirina o sofosbuvir, también aplican las contraindicaciones de ribavirina o sofosbuvir para este régimen de combinación. Refiérase a la información para prescribir de ribavirina o sofosbuvir para una lista de contraindicaciones para ribavirina o sofosbuvir.

VII. Precauciones Generales

Riesgo de Reactivación del Virus de Hepatitis B en Pacientes Co-infectados con HCV y HBV

Se ha reportado reactivación del virus de la Hepatitis B (HBV) en pacientes co-infectados con HCV y HBV que reciben o completaron el tratamiento con antivirales HCV de acción directa y que no estaban recibiendo terapia antiviral para el HBV. Algunos casos resultaron en hepatitis fulminante, insuficiencia hepática o muerte. Los casos reportados han sido en pacientes positivos para el antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg) y también en pacientes con evidencia serológica de infección resuelta por HBV (por ejemplo, pacientes negativos para el HBsAg y positivos para el anticuerpo contra el antígeno central de la hepatitis B (AgHBc)). La reactivación de HBV también ha sido reportada en pacientes que reciben ciertos inmunosupresores o quimioterapia; en estos pacientes, el riesgo de reactivación de HBV asociado con el tratamiento de antivirales HCV de acción directa puede estar aumentado.

La reactivación de HBV se caracteriza por un aumento repentino en la replicación del HBV que se manifiesta con un aumento rápido en los niveles séricos de ADN del HBV. En pacientes con infección resuelta de HBV puede que reaparezca el HBsAg. La reactivación de la replicación del HBV puede estar acompañada de hepatitis expresada en aumento en los niveles de aminotransferasas y en casos severos, aumento en los niveles de bilirrubina, insuficiencia hepática y muerte.

Antes de comenzar el tratamiento para HCV con ZEPATIER®, se deben realizar pruebas a todos los pacientes buscando evidencia de infección previa o concomitante por HBV midiendo el HBsAg y el anti-HBc. Los pacientes con evidencia serológica de infección por HBV deben ser monitoreados en busca de signos clínicos y de laboratorio de exacerbaciones agudas de hepatitis o reactivación de HBV durante el tratamiento y el seguimiento post-tratamiento con ZEPATIER®. Se debe iniciar manejo apropiado, clínicamente establecido, para infección con HBV.

Información para Prescribir Amplia **ZEPATIER®** (Grazoprevir / Elbasvir)

Tracer Number: MK5172A-MEX-2017-014893

Aumento en el Riesgo de Elevaciones en ALT

Durante estudios clínicos con ZEPATIER® con o sin ribavirina, <1% de los sujetos experimentaron elevaciones de ALT desde niveles normales a más de 5 veces el límite superior normal (ULN, por las siglas en inglés para *Upper Limit of Normal*), generalmente en o después de la semana 8 de tratamiento. Las elevaciones de ALT fueron típicamente asintomáticas y la mayoría resueltas con la continuación de la terapia o al terminarla. Ocurrieron tasas más altas de elevaciones tardías en ALT en mujeres (2% [11/652]), asiáticos (2% [4/165]) y sujetos de ≥65 años de edad (2% [3/187]). [Véase IX. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS, Experiencia de Estudios Clínicos].

Deben realizarse pruebas de función hepática en el laboratorio previo a la terapia, a la semana 8 de tratamiento y como esté indicado clínicamente. Para pacientes que reciben 16 semanas de tratamiento, deben realizarse análisis de laboratorio adicionales a la semana 12 de tratamiento.

- Los pacientes deben ser instruidos para consultar a su profesional de la salud sin retraso si aparecen fatiga, debilidad, falta de apetito, náusea y vómito, ictericia o heces decoloradas.
- Considerar discontinuar ZEPATIER® si los niveles de ALT se mantienen persistentemente mayores a 10 veces el ULN.
- Descontinuar ZEPATIER® si la elevación de ALT se acompaña de signos o síntomas de inflamación hepática o incremento de bilirrubina conjugada, fosfatasa alcalina, o INR (por sus siglas en inglés, *International Normalized Ratio*).

Riesgos asociados con la Combinación con Ribavirina

Si ZEPATIER® es administrado con ribavirina, las advertencias y precauciones para ribavirina, incluyendo la advertencia de evitar el embarazo, también aplican para este esquema de combinación. Consulte la información para prescribir de ribavirina, para una 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 aplican para este esquema de combinación. Consulte la información para prescribir de sofosbuvir, para una lista de advertencias y precauciones para sofosbuvir.

Riesgo de Reacciones Adversas o Reducción del Efecto Terapéutico Debido a Interacciones Medicamentosas

La co-administración de ZEPATIER® e inhibidores de OATP1B que se sabe o se espera que incrementen significativamente las concentraciones plasmáticas de grazoprevir está contraindicada [ver VI. CONTRAINDICACIONES y X. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO, Efectos de otros Fármacos sobre ZEPATIER®].

El uso concomitante de ZEPATIER® e inductores potentes del CYP3A o efavirenz puede disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de elbasvir y grazoprevir y puede llevar a una reducción del efecto terapéutico de ZEPATIER®. Por lo tanto, no se recomienda el uso de ZEPATIER® con inductores potentes de CYP3A o efavirenz [véase X. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO, Efectos de Otros Fármacos sobre ZEPATIER®].

Información para Prescribir Amplia **ZEPATIER®** (Grazoprevir / Elbasvir)

Tracer Number: MK5172A-MEX-2017-014893

El uso concomitante de ZEPATIER® e inductores moderados de CYP3A puede disminuir las concentraciones plasmáticas de elbasvir y grazoprevir y puede llevar a un efecto terapéutico reducido de ZEPATIER®. Por lo tanto, no se recomienda el uso de ZEPATIER® con inductores moderados de CYP3A [véase X. *INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO, Efectos de Otros Fármacos sobre ZEPATIER® y la Tabla 10*].

El uso concomitante de ZEPATIER® e inhibidores potentes de CYP3A incrementa las concentraciones de elbasvir y grazoprevir. No se recomienda la co-administración de ZEPATIER con ciertos inhibidores potentes de CYP3A [véase X. *INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO, Efectos de Otros Fármacos sobre ZEPATIER y la Tabla 10*].

Ver en la Tabla 10 los pasos para prevenir o manejar estas posibles y conocidas interacciones medicamentosas significativas, incluyendo recomendaciones de dosificación [véase X. *INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO, Interacciones Medicamentosas Establecidas y Otras Potenciales*]. Considerar el potencial para interacciones medicamentosas previo a y durante la terapia con ZEPATIER®; revisar los medicamentos concomitantes durante la terapia con ZEPATIER® y monitorear las reacciones adversas asociadas con los fármacos concomitantes [véase X. *INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO, Efectos de Otros Fármacos sobre ZEPATIER®, e Interacciones Medicamentosas Establecidas y Otras Potenciales*].

VIII. Restricciones de Uso Durante el Embarazo y la Lactancia

Si ZEPATIER® se administra de manera simultánea con ribavirina o sofosbuvir, la información para ribavirina o sofosbuvir con respecto a anticoncepción, prueba de embarazo, embarazo, lactancia y fertilidad también aplica para este esquema de combinación (consultar la información para prescribir del medicamento simultáneo, para información adicional).

Embarazo

No hay estudios adecuados y bien controlados con ZEPATIER® en mujeres embarazadas. No se observaron efectos en el desarrollo embrionario y fetal en ratas o conejas con exposiciones a elbasvir o grazoprevir más altas que las exposiciones en humanos a la dosis clínica recomendada. Debido a que los estudios de reproducción animal no siempre son predictivos de la respuesta en humanos, ZEPATIER® debe usarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

No hay información en humanos para valorar si ZEPATIER® se excreta en la leche materna humana. Elbasvir y grazoprevir se excretan en la leche de ratas lactantes. Las concentraciones de elbasvir fueron mayores y las concentraciones de grazoprevir fueron menores en la leche materna que en el plasma materno en ratas. No se observaron efectos en el desarrollo post-natal en ratas lactantes cuando las hembras lactantes fueron expuestas a elbasvir o grazoprevir.

Deben considerarse los beneficios de la lactancia para la salud y el desarrollo, junto con la necesidad clínica de la madre para ZEPATIER® y cualquier efecto adverso potencial de ZEPATIER® en el niño amamantado o de la condición materna subyacente.

Información para Prescribir Amplia **ZEPATIER®** (Grazoprevir / Elbasvir)

Tracer Number: MK5172A-MEX-2017-014893

IX. Reacciones Secundarias y Adversas

Si ZEPATIER® es administrado con ribavirina o sofosbuvir, consulte la información para prescribir de ribavirina o sofosbuvir, para una lista de reacciones adversas asociadas con ribavirina o sofosbuvir.

Experiencia de Estudios Clínicos

Adultos

Se evaluó la seguridad de ZEPATIER® con base en 2 estudios controlados con placebo y 8 estudios clínicos no controlados Fases 2 y 3, en aproximadamente 2,000 sujetos con infección crónica de hepatitis C con hepatopatía compensada (con o sin cirrosis).

Reacciones Adversas en Sujetos que Recibieron ZEPATIER® solo

C-EDGE TN fue un estudio Fase 3 controlado con placebo en sujetos vírgenes a tratamiento (TN, por sus siglas en inglés: *treatment-naïve*). Las reacciones adversas (eventos adversos valorados como relacionados causalmente por el investigador, todos los grados) que ocurrieron en C-EDGE TN con una frecuencia $\geq 5\%$ en sujetos tratados con ZEPATIER® por 12 semanas se presentan en la Tabla 7. Ningún sujeto tratado con ZEPATIER® o placebo tuvo reacciones adversas graves. La proporción de sujetos tratados con ZEPATIER® o placebo quienes descontinuaron permanentemente el tratamiento debido a reacciones adversas fue $<1\%$ y 1% , respectivamente.

Las reacciones adversas que se encontraron en un análisis conjunto de estudios clínicos Fases 2 y 3, con una frecuencia $\geq 5\%$ en sujetos tratados con ZEPATIER® por 12 semanas se presentan en la Tabla 7. La mayoría de las reacciones adversas fueron leves en severidad. Ninguno de los sujetos tratados con ZEPATIER® tuvo reacciones adversas graves. La proporción de sujetos que descontinuaron permanentemente el tratamiento debido a reacciones adversas fue $<1\%$. El tipo y severidad de las reacciones adversas en sujetos con cirrosis fueron comparables a los vistos en sujetos sin cirrosis.

Información para Prescribir Amplia
ZEPATIER®
(Grazoprevir / Elbasvir)

Tracer Number: MK5172A-MEX-2017-014893

Tabla 7: Reacciones Adversas que Ocurrieron con una Frecuencia ≥5% en Sujetos con Infección Crónica de Hepatitis C, Tratados con ZEPATIER® por 12 Semanas en C-EDGE TN o con ZEPATIER® por 12 Semanas en los Estudios Clínicos Conjuntos Fases 2 y 3

	C-EDGE TN		Conjunto*
	ZEPATIER® N=316 % (n) 12 semanas	Placebo N=105 % (n) 12 semanas	ZEPATIER® N=834 % (n) 12 semanas
Trastornos del Sistema Nervioso			
Cefalea	10% (31)	9% (9)	10% (86)
Trastornos gastrointestinales			
Náusea	4% (14)	5% (5)	5% (43)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración			
Fatiga	11% (35)	10% (10)	11% (94)

*Incluye C-WORTHY, C-SCAPE, C-SALT, C-EDGE TN, C-EDGE COINFECTION, C-EDGE TE y P058

El tipo y severidad de las reacciones adversas fue comparable entre sujetos tratados con ZEPATIER® por 8, 12 o 16 semanas.

Reacciones Adversas en Sujetos que Recibieron ZEPATIER® con Ribavirina

C-EDGE TE fue un estudio Fase 3 abierto en pacientes con exposición previa (TE, por las siglas en inglés para *treatment-experienced*) al tratamiento. Las reacciones adversas que ocurrieron en C-EDGE TE con una frecuencia ≥5% en sujetos tratados con ZEPATIER® con ribavirina por 16 semanas se presentan en la Tabla 8. La mayoría de las reacciones adversas fueron leves en cuanto a severidad. La proporción de sujetos tratados con ZEPATIER® con ribavirina con reacciones adversas graves fue <1%. La proporción de sujetos que discontinuaron permanentemente el tratamiento debido a reacciones adversas fue del 2%. El tipo y severidad de reacciones adversas en sujetos con cirrosis fue comparable con lo visto en sujetos sin cirrosis.

**Información para Prescribir Amplia
ZEPATIER®
(Grazoprevir / Elbasvir)**

Tracer Number: MK5172A-MEX-2017-014893

Tabla 8: Reacciones Adversas que Ocurrieron con una Frecuencia ≥5% en Sujetos con Infección Crónica de Hepatitis C, Tratados con ZEPATIER® + Ribavirina por 16 Semanas en C-EDGE TE

	C-EDGE TE ZEPATIER® + Ribavirina N=106 % (n) 16 semanas
Trastornos del sistema hematológico y linfático	
Anemia	16% (17)
Disminución de la Hemoglobina	7% (7)
Trastornos psiquiátricos	
Insomnio	6% (6)
Trastornos del sistema nervioso	
Cefalea	17% (18)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	
Disnea	8% (9)
Disnea de esfuerzo	6% (6)
Trastornos Gastrointestinales	
Náusea	12% (13)
Dispepsia	6% (6)
Vómito	6% (6)
Trastornos de piel y tejido subcutáneo	
Prurito	9% (10)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	
Mialgia	6% (6)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	
Fatiga	25% (27)
Astenia	8% (9)

Anormalidades de Laboratorio en Sujetos que Recibieron ZEPATIER® con o sin Ribavirina

Elevaciones Tardías de ALT sérica

Durante los estudios clínicos con ZEPATIER® con o sin ribavirina, independientemente de la duración del tratamiento, <1% (13/1,690) de los sujetos experimentaron elevaciones de ALT, desde niveles normales hasta más de 5 veces el ULN (Límite Superior Normal), generalmente en o después de la semana 8 de tratamiento (tiempo promedio de aparición 10 semanas, rango 6-12 semanas). Estas elevaciones tardías de ALT fueron típicamente asintomáticas. La mayoría de las elevaciones tardías de ALT se resolvieron con la continuación de la terapia con ZEPATIER® o después de terminar el tratamiento [véase VII. PRECAUCIONES GENERALES, Aumento en el Riesgo de Elevaciones de ALT]. La frecuencia de elevaciones tardías de ALT fue mayor en sujetos con concentraciones plasmáticas mayores de grazoprevir [véase X. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO, Efectos de Otros Fármacos sobre ZEPATIER®]. La incidencia de elevaciones tardías de ALT no se afectó por la duración del tratamiento. La cirrosis no fue un factor de riesgo para las elevaciones tardías de ALT.

Información para Prescribir Amplia **ZEPATIER®** (Grazoprevir / Elbasvir)

Tracer Number: MK5172A-MEX-2017-014893

Elevaciones de Bilirrubina Sérica

Durante los estudios clínicos con ZEPATIER® con o sin ribavirina, independientemente de la duración del tratamiento, se observaron elevaciones en bilirrubina mayores de 2.5 veces el ULN en el 6% de los sujetos que recibieron ZEPATIER® con ribavirina, comparado con <1% en aquellos que recibieron ZEPATIER® solo. Estos incrementos de bilirrubina fueron predominantemente de bilirrubina indirecta y se observaron generalmente asociados con la co-administración de ribavirina. Las elevaciones de bilirrubina no se asociaron típicamente con las elevaciones de ALT sérica.

Disminución de la Hemoglobina

Durante los estudios clínicos con ZEPATIER® con o sin ribavirina, el cambio promedio desde el nivel basal en los niveles de hemoglobina en sujetos tratados con ZEPATIER® por 12 semanas fue de -0.3 g/dL y con ZEPATIER® con ribavirina por 16 semanas fue aproximadamente -2.2 g/dL. La hemoglobina descendió durante las primeras 8 semanas de tratamiento, permaneciendo baja durante el resto del tratamiento y se normalizó a niveles basales durante el seguimiento. Menos del 1% de los sujetos tratados con ZEPATIER® con ribavirina tuvieron disminución en los niveles de hemoglobina a menos de 8.5 g/dL durante el tratamiento. Ningún sujeto tratado solo con ZEPATIER® tuvo un nivel de hemoglobina menor de 8.5 g/dL.

ZEPATIER® en Sujetos con Co-infección por HCV/VIH-1

ZEPATIER® y ZEPATIER® con ribavirina fueron valorados en 298 sujetos con co-infección de HCV/VIH-1. El tipo y severidad de las reacciones adversas en sujetos con co-infección de HCV/VIH-1 fueron comparables con los sujetos sin co-infección de HCV/VIH-1. Se observó un incremento mediano en los recuentos de células T CD4+, de 32 células/mm³ al final de las 12 semanas de tratamiento con ZEPATIER® solo. Se observó una disminución mediana en los recuentos de células T CD4+, de 135 células/mm³ al final de las 16 semanas de tratamiento de ZEPATIER® con ribavirina. Ningún sujeto experimentó una infección oportunista relacionada con SIDA.

ZEPATIER® en Sujetos con Enfermedad Renal Crónica Avanzada

Se evaluaron la seguridad de elbasvir y grazoprevir en comparación con placebo, en sujetos con enfermedad renal crónica avanzada (insuficiencia renal grave o ESRD [Enfermedad Renal en Etapa Terminal, por sus siglas en inglés, *End Stage Renal Disease*], incluyendo pacientes en diálisis) e infección crónica de hepatitis C del genotipo 1 con hepatopatía compensada (con o sin cirrosis), en 235 sujetos (C-SURFER). Las reacciones adversas que ocurrieron con una frecuencia $\geq 5\%$ en sujetos tratados con ZEPATIER® por 12 semanas se presentan en la Tabla 9. La mayoría de las reacciones adversas fueron leves en cuanto a severidad. La proporción de sujetos tratados con ZEPATIER® o placebo con reacciones adversas graves fue de 0% y <1%, respectivamente, y 0% y 3% de los sujetos que descontinuaron permanentemente el tratamiento debido a reacciones adversas, en cada brazo de tratamiento.

Información para Prescribir Amplia **ZEPATIER®** (Grazoprevir / Elbasvir)

Tracer Number: MK5172A-MEX-2017-014893

Tabla 9: Reacciones Adversas que Ocurrieron con una Frecuencia $\geq 5\%$ en Sujetos con Enfermedad Renal Crónica Avanzada e Infección Crónica de Hepatitis C Tratados con ZEPATIER® en C-SURFER

	ZEPATIER® N=122 % (n) 12 semanas	Placebo N=113 % (n) 12 semanas
Trastornos del sistema nervioso		
Cefalea	11% (14)	5% (6)
Trastornos gastrointestinales		
Náusea	11% (14)	8% (9)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
Fatiga	5% (6)	8% (9)

Reacciones Adversas en Sujetos que Recibieron ZEPATIER® con Sofosbuvir

La seguridad de ZEPATIER® con sofosbuvir en sujetos vírgenes a tratamiento con infección crónica de hepatitis C fue evaluada en 143 sujetos (C-SWIFT). No se reportaron reacciones adversas con una frecuencia mayor al 5%. Las reacciones adversas reportadas más comúnmente en $\geq 2\%$ de los sujetos fueron náusea (2%) y cefalea (3%). Ningún sujeto tratado con ZEPATIER® con sofosbuvir tuvo reacciones adversas graves y ningún sujeto discontinuó permanentemente el tratamiento debido a reacciones adversas.

X. Interacciones Medicamentosas y de Otro Género

[Véase también VI. CONTRAINDICACIONES, VII. PRECAUCIONES GENERALES, Riesgo de Reacciones Adversas o Reducción del Efecto Terapéutico Debido a Interacciones Medicamentosas].

Como ZEPATIER® contiene grazoprevir y elbasvir, las interacciones que han sido identificadas con estos agentes de manera individual pueden ocurrir con ZEPATIER®.

Efectos de Otros Fármacos sobre ZEPATIER®

Grazoprevir es un sustrato de los transportadores OATP1B. La co-administración de ZEPATIER® con inhibidores de OATP1B que se sabe o espera que incrementen de manera significativa las concentraciones plasmáticas de grazoprevir está contraindicada *[véase VI. CONTRAINDICACIONES]*.

Elbasvir y grazoprevir son sustratos de CYP3A y P-gp. La co-administración de inductores potentes de CYP3A o efavirenz con ZEPATIER® puede disminuir significativamente las concentraciones plasmáticas de elbasvir y grazoprevir, llevando a una reducción del efecto terapéutico de ZEPATIER®. Está contraindicada la co-administración de ZEPATIER® con inductores potentes de CYP3A o efavirenz *[véase VI. CONTRAINDICACIONES]*.

Información para Prescribir Amplia **ZEPATIER®** (Grazoprevir / Elbasvir)

Tracer Number: MK5172A-MEX-2017-014893

La co-administración de inductores moderados de CYP3A con ZEPATIER® puede disminuir las concentraciones plasmáticas de elbasvir y grazoprevir, llevando a una reducción del efecto terapéutico de ZEPATIER. No se recomienda la co-administración de ZEPATIER® con inductores moderados de CYP3A [véase VII. PRECAUCIONES GENERALES, Riesgo de Reacciones Adversas o Reducción del Efecto Terapéutico debido a Interacciones Farmacológicas y la Tabla 10].

La co-administración de ZEPATIER® con inhibidores potentes de CYP3A incrementa las concentraciones plasmáticas de elbasvir y grazoprevir. No se recomienda la co-administración de ZEPATIER® con ciertos inhibidores potentes de CYP3A [véase VII. PRECAUCIONES GENERALES, Riesgo de Reacciones Adversas o Reducción del Efecto Terapéutico debido a Interacciones Medicamentosas y la Tabla 10]. Se espera que la co-administración de ZEPATIER® con inhibidores de P-gp tenga un efecto mínimo sobre las concentraciones plasmáticas de ZEPATIER®.

Efectos de ZEPATIER® sobre Otros Fármacos

Elbasvir y grazoprevir son inhibidores del transportador de la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP, por las siglas en inglés para *breast cancer resistance protein*) a nivel intestinal en humanos y pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de sustratos de BCRP co-administrados. Elbasvir no es un inhibidor de CYP3A *in vitro* y grazoprevir es un inhibidor débil, pero no clínicamente relevante de CYP3A en humanos. Por lo tanto, no se requiere ajuste de dosis para sustratos de CYP3A cuando se co-administran con ZEPATIER®.

Elbasvir tiene inhibición mínima del P-gp intestinal en humanos y grazoprevir no es un inhibidor de P-gp *in vitro*. Por lo tanto, los sustratos de P-gp pueden ser administrados sin ajustar la dosis cuando se co-administran con ZEPATIER®. Elbasvir y grazoprevir no son inhibidores de OATP1B en humanos. No se esperan interacciones medicamentosas clínicamente significativas con ZEPATIER® como un inhibidor de otras enzimas CYP, UGT1A1, esterasas (CES1, CES2 y CatA), transportadores de cationes orgánicos (OAT1) y OAT3 y del transportador de cationes orgánicos (OCT) 2 y es poco probable que la administración de dosis múltiples de elbasvir o grazoprevir induzca el metabolismo de fármacos metabolizados por isoformas de CYP con base en la información *in vitro*.

En pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K, se recomienda monitorear cuidadosamente los valores del INR durante el tratamiento con ZEPATIER® debido a que la función hepática puede cambiar.

Interacciones Medicamentosas Establecidas y Otras Potenciales

Si se hacen ajustes a la dosis de medicamentos concomitantes debido al tratamiento con ZEPATIER®, las dosis deben re-ajustarse después de terminar la administración de ZEPATIER®.

La Tabla 10 proporciona un listado de interacciones medicamentosas clínicamente significativas establecidas o potenciales. Las interacciones medicamentosas descritas se basan en estudios realizados ya sea con ZEPATIER®, los componentes de ZEPATIER® (elbasvir [EBR] y grazoprevir [GZR]) como agentes individuales, o son interacciones medicamentosas previstas que pueden ocurrir con ZEPATIER® [véase VII. PRECAUCIONES GENERALES, Riesgo de Reacciones Adversas o Reducción del Efecto Terapéutico Debido a Interacciones Medicamentosas].

Información para Prescribir Amplia **ZEPATIER®** (Grazoprevir / Elbasvir)

Tracer Number: MK5172A-MEX-2017-014893

Tabla 10: Interacciones Medicamentosas Potencialmente Significativas: Puede Recomendarse Alteración de la Dosis con Base en los Resultados de los Estudios de Interacciones Medicamentosas o Interacciones Previstas*

Clase del Fármaco Concomitante: Nombre del Fármaco	Efecto en la Concentración	Comentario Clínico
Antibiótico: nafcilina	↓ EBR ↓ GZR	La co-administración de ZEPATIER® con nafcilina, un inductor moderado de CYP3A, puede disminuir las concentraciones de EBR y GZR, llevando a un efecto terapéutico reducido de ZEPATIER®. No se recomienda la co-administración.
Antifúngicos ketoconazol [‡]	↑ EBR ↑ GZR	El uso concomitante de ketoconazol sistémico y ZEPATIER incrementa la exposición a grazoprevir y puede incrementar el riesgo global de hepatotoxicidad; no se recomienda la co-administración de ketoconazol.
Antagonista de Endotelina: bosentan	↓ EBR ↓ GZR	La co-administración de ZEPATIER® con bosentan, un inductor moderado de CYP3A, puede disminuir las concentraciones de EBR y GZR, llevando a un efecto terapéutico reducido de ZEPATIER®. No se recomienda la co-administración.
Inmunosupresores: tacrolimus [‡]	↑ tacrolimus	La co-administración de ZEPATIER con tacrolimus sistémico incrementa las concentraciones de tacrolimus. Se recomienda monitoreo frecuente de las concentraciones de tacrolimus en sangre total, cambios en la función renal y los eventos adversos asociados con tacrolimus, desde el inicio de la co-administración.
Medicamentos contra VIH:		
etravirina	↓ EBR ↓ GZR	La co-administración de ZEPATIER con etravirina, un inductor moderado de CYP3A, puede disminuir las concentraciones de EBR y GZR, llevando a un efecto terapéutico reducido de ZEPATIER®. No se recomienda la co-administración.
elvitegravir/cobicistat/ emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarato [‡] o alafenamida (combinación de dosis fija)	↑ EBR ↑ GZR	La co-administración de ZEPATIER con la combinación de dosis fija de elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato o alafenamida resultó en o puede resultar en incrementos en las concentraciones de EBR y GZR. No se recomienda la co-administración con ZEPATIER.
Inhibidores de HMG-CoA Reductasa[#]:		
atorvastatina [‡]	↑ atorvastatina	La co-administración 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 co-administra con ZEPATIER®. #
rosuvastatina [‡]	↑ rosuvastatina	La co-administración 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 co-administra con ZEPATIER®. #
fluvastatina	↑ fluvastatina	No se ha estudiado la co-administración de ZEPATIER® con estas

Información para Prescribir Amplia **ZEPATIER®** (Grazoprevir / Elbasvir)

Tracer Number: MK5172A-MEX-2017-014893

lovastatina simvastatina	↑ lovastatina ↑ simvastatina	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 co-administran con ZEPATIER®.#
Sunitinib Inhibidor de la Cinasa	↑ sunitinib	La co-administración de Zepatier con sunitinib puede incrementar las concentraciones de sunitinib, aumentando el riesgo de eventos adversos asociados al sunitinib. Usar con precaución
Psicoestimulantes: modafinilo	↓ EBR ↓ GZR	La co-administración de ZEPATIER® con modafinilo, un inductor moderado de CYP3, puede disminuir las concentraciones de EBR y GZR, llevando a un efecto terapéutico reducido de ZEPATIER®. No se recomienda la co-administración.

*Esta tabla no incluye todo.

†↓ = disminución ↑ = aumento.

‡Estas interacciones se han estudiado en adultos sanos.

Véase *abajo* para una lista de inhibidores de HMG Co-A reductasa sin interacciones clínicamente relevantes con ZEPATIER®.

Fármacos sin Interacciones Clínicamente Significativas con ZEPATIER®

En estudios clínicos se evaluó la interacción entre los componentes de ZEPATIER® (grazoprevir o elbasvir) o ZEPATIER® y los siguientes fármacos y no se necesitan ajustes en la dosis cuando ZEPATIER® es usado con los siguientes fármacos individualmente: agentes reductores de ácido (inhibidores de la bomba de protones, bloqueadores H2, antiácidos), buprenorfina/naloxona, digoxina, dolutegravir, metadona, mofetil micofenolato, anticonceptivos orales, quelantes de fosfato, pitavastatina, pravastatina, prednisona, raltegravir, ribavirina, rilpivirina, tenofovir disoproxil fumarato y sofosbuvir.

No se espera ninguna interacción fármaco-fármaco clínicamente relevante cuando ZEPATIER® se co-administra con abacavir, emtricitabina, entecavir y lamivudina.

XI. Alteraciones en los resultados de Pruebas de Laboratorio

No hay información disponible.

XII. Precauciones en Relación con Efectos de Carcinogénesis, Mutagénesis, Teratogénesis y Sobre la Fertilidad

Toxicología General

Elbasvir

No se identificó toxicidad adversa en los órganos blanco. El Nivel de Efectos Adversos No Observados (NOAEL, por las siglas en inglés para *No-Observed Adverse Effect Levels*) en ratas, perros y ratones tipo silvestre rash2 fue la mayor dosis probada, 1,000 mg/kg/día (exposición aproximadamente 9, 7 y 63 veces, respectivamente, mayor que la exposición en humanos a la dosis clínica recomendada).

Información para Prescribir Amplia **ZEPATIER®** (Grazoprevir / Elbasvir)

Tracer Number: MK5172A-MEX-2017-014893

Grazoprevir

Los órganos blanco identificados en los estudios de toxicidad con dosis repetidas fueron: sistema hepatobiliar (ratón, rata y perro), órganos reproductivos masculinos (ratón y perro), tracto gastrointestinal (ratón, rata y perro), riñón (sólo ratón) y bazo/médula ósea (sólo perro). Los cambios en estos órganos fueron considerados de importancia toxicológica limitada con base en su naturaleza (es decir, cuando no se asociaron con evidencia alguna de inflamación, o degeneración/necrosis) o severidad, y/o no ser relevantes a la exposición humana con base en múltiplos de alta seguridad (márgenes >50 veces).

Los NOAELs en ratas y perros fueron de 200 mg/kg b.i.d., es decir, 400 mg/kg/día - la mayor dosis probada (exposición aproximadamente 226 veces mayor que la exposición en humanos a la dosis clínica recomendada) y 15 mg/kg/día (aproximadamente 186 veces mayor que la exposición en humanos a la dosis clínica recomendada), respectivamente. Los NOAELs en ratones tipo silvestre rasH2 y ratones CD1 fueron de 100 mg/kg/día (exposición aproximadamente 83 veces mayor que la exposición en humanos a la dosis clínica recomendada) y de 200 mg/kg/día (exposición aproximadamente 416 veces mayor que la exposición en humanos a la dosis clínica recomendada), respectivamente.

Carcinogénesis

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

Si ZEPATIER® se administra en un esquema que contenga ribavirina o sofosbuvir, la información para ribavirina o sofosbuvir sobre carcinogénesis también aplica a este esquema de combinación [*véase la información para prescribir de ribavirina o sofosbuvir*].

Mutagénesis

Elbasvir y grazoprevir no fueron genotóxicos en una batería de ensayos *in vitro* o *in vivo*, incluyendo mutagénesis microbiana, aberración cromosómica en células de Ovario de Hámster Chino y en ensayos *in vivo* de micronúcleo de ratas.

Si ZEPATIER® se administra en un esquema que contenga ribavirina o sofosbuvir, la información para ribavirina o sofosbuvir sobre mutagénesis también aplica a este esquema de combinación [*véase la información para prescribir de ribavirina o sofosbuvir*].

Reproducción

Fertilidad

No hay información en humanos disponible sobre el efecto de elbasvir o grazoprevir sobre la fertilidad. No se observaron efectos sobre el apareamiento, fertilidad femenina o masculina, o desarrollo embrionario temprano en ratas hasta la mayor dosis probada. El AUC de exposición de elbasvir y grazoprevir fue aproximadamente de 7 y 108 veces, respectivamente, la exposición en humanos a la dosis clínica recomendada.

Si ZEPATIER® se administra en un esquema que contenga ribavirina o sofosbuvir, la información para ribavirina o sofosbuvir sobre deterioro de la fertilidad también aplica a este esquema de combinación [*véase la información para prescribir de ribavirina o sofosbuvir*].

Información para Prescribir Amplia **ZEPATIER®** (Grazoprevir / Elbasvir)

Tracer Number: MK5172A-MEX-2017-014893

Desarrollo

Elbasvir:

No se han observado efectos sobre el desarrollo embrio-fetal o toxicidad materna en ratas o conejos cuando se administró a las hembras elbasvir hasta la mayor dosis probada durante el desarrollo embrionario temprano (ratas), organogénesis (ratas y conejos), o en el periodo perinatal (ratas). En la rata y el conejo, el AUC de exposición a elbasvir fue aproximadamente 9 y 17 veces, respectivamente, la exposición en humanos a la dosis clínica recomendada. En ambas especies, elbasvir ha mostrado cruzar la placenta.

No se han observado efectos sobre el desarrollo post-natal en ratas lactantes, ni toxicidad materna cuando se administró a las hembras lactantes elbasvir hasta la mayor dosis probada. El AUC de exposición a elbasvir fue aproximadamente 9 veces la exposición en humanos a la dosis clínica recomendada. Se ha demostrado que elbasvir se excreta en la leche de ratas lactantes. Elbasvir se excretó en la leche de ratas lactantes con concentraciones 4 veces las concentraciones plasmáticas maternas.

Grazoprevir:

No se han observado efectos en el desarrollo embriofetal o toxicidad materna en ratas o conejos cuando se administró a las hembras grazoprevir hasta la dosis más alta probada durante el desarrollo embrionario temprano (ratas), organogénesis (ratas y conejos), o en el periodo perinatal (ratas). En la rata y el conejo, el AUC de exposición a grazoprevir fue aproximadamente 79 y 39 veces, respectivamente, la exposición en humanos a la dosis clínica recomendada. En ambas especies, grazoprevir ha mostrado que cruza la placenta.

No se han observado efectos en el desarrollo post-natal en ratas lactantes ni toxicidad materna cuando se administró a las hembras lactantes grazoprevir hasta la mayor dosis probada. El AUC de exposición a grazoprevir fue aproximadamente 79 veces la exposición en humanos a la dosis clínica recomendada. Se ha demostrado que grazoprevir se excreta en la leche de ratas lactantes. Grazoprevir se excretó en la leche de ratas lactantes con concentraciones <1 vez las concentraciones plasmáticas maternas.

XIII. Dosis y Vía de Administración

General

ZEPATIER® es un producto de combinación de dosis fija de dos fármacos, que contiene 100 mg de grazoprevir y 50 mg de elbasvir en una sola tableta. La dosis recomendada de ZEPATIER® es una tableta por vía oral una vez al día, con o sin alimentos.

Adultos

Esquema de Tratamiento y Duración de la Terapia

La tabla 11 proporciona el esquema y duración de tratamiento recomendados con ZEPATIER®, basado en la población de pacientes y el genotipo del virus de hepatitis C (HCV), tanto mono-infectados como pacientes co-infectados con HCV/VIH-1, con o sin cirrosis.

Información para Prescribir Amplia **ZEPATIER®** (Grazoprevir / Elbasvir)

Tracer Number: MK5172A-MEX-2017-014893

Tabla 11: Esquemas de Dosificación y Duración Recomendados para ZEPATIER® para el Tratamiento de Infección Crónica de Hepatitis C en Pacientes con o sin Cirrosis

Tratamiento*	Duración
Pacientes con Recaídas, Vírgenes a Tratamiento o Con Exposición Previa[†] - Genotipos 1 o 4	
ZEPATIER®	12 semanas <i>(pueden considerarse 8 semanas en pacientes con genotipo 1b[‡] vírgenes a tratamiento sin fibrosis o cirrosis significativas[§])</i>
Fracaso Viroológico[¶] En Tratamiento con Exposición Previa[†] - Genotipos 1 o 4	
Genotipo 1b [‡] ZEPATIER®	12 semanas
Genotipos 1a o 4 ZEPATIER® con ribavirina ^{#,p}	16 semanas
Vírgenes a Tratamiento - Genotipo 3	
ZEPATIER® con sofosbuvir	12 semanas

* Consultar la información para prescribir de los medicamentos que se usan en combinación con ZEPATIER® para instrucciones de dosificación específicas.

[†] Pacientes con genotipos 1 o 4 que han fracasado con el tratamiento con peginterferón alfa + ribavirina o pacientes con genotipo 1 que fracasaron con peginterferón alfa + ribavirina + boceprevir, simeprevir, o telaprevir.

[‡] Incluye pacientes con sub-tipos del genotipo 1 conocidos, diferentes a 1a o 1b.

[§] Pacientes sin fibrosis o cirrosis clínicamente significativas determinado por biopsia hepática (es decir, METAVIR F0-F2) o por pruebas no invasivas.

[¶] Los fracasos virológicos con tratamiento son pacientes que han tenido respuesta nula, respuesta parcial, intercurencia o rebote virológicos, 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 = 1,000 mg/día, 81 a 105 kg = 1,200 mg/día, >105 kg = 1,400 mg/día) administrada en dos dosis divididas, con alimentos. Para información adicional sobre la dosificación de ribavirina y modificaciones de la dosis, consultar la información para prescribir de ribavirina.

^p Pacientes con insuficiencia renal grave (Tasa Estimada de Filtración Glomerular [eGFR] <30 mL/min/1.73 m²) o con enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) deben recibir ZEPATIER® sin ribavirina [véase XIII. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN, Insuficiencia Renal].

Omisión de una Dosis

En caso de que se omita una dosis de ZEPATIER® y se esté dentro de las 16 horas de la hora en que usualmente se toma ZEPATIER®, debe instruirse a los pacientes para tomar ZEPATIER® tan pronto como sea posible y después tomar la siguiente dosis de ZEPATIER® a la hora usual. Si han pasado más de 16 horas desde la hora en que usualmente se toma ZEPATIER®, entonces debe instruirse a los pacientes para que NO se tome la dosis perdida y tomar la siguiente dosis según el esquema usual de dosificación. Debe instruirse a los pacientes que no tomen una dosis doble.

Pacientes pediátricos

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

Pacientes geriátricos

No se observaron diferencias generales en la seguridad y eficacia entre sujetos de 65 años de edad y mayores y entre sujetos más jóvenes, pero no puede descartarse una mayor sensibilidad de algunos individuos de mayor edad.

Información para Prescribir Amplia **ZEPATIER®** (Grazoprevir / Elbasvir)

Tracer Number: MK5172A-MEX-2017-014893

Se observaron concentraciones plasmáticas mayores de elbasvir y grazoprevir en sujetos de 65 años de edad y mayores. Estos cambios no son clínicamente relevantes. No se recomienda ningún ajuste en la dosificación de ZEPATIER® en pacientes geriátricos [véase V. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA, Poblaciones Especiales].

Insuficiencia renal

No se recomienda ajuste de dosis de ZEPATIER® en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave. No se recomienda ajuste de dosis de ZEPATIER® en pacientes que reciban diálisis (incluyendo hemodiálisis o diálisis peritoneal).

En pacientes genotipo 1 o 4 con insuficiencia renal grave (eGFR <30 mL/min/1.73 m²) o con ESRD, incluyendo pacientes en diálisis, administrar ZEPATIER® sin ribavirina de acuerdo con la duración del tratamiento en la Tabla 11 [véase V. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA, Poblaciones Especiales, Insuficiencia Renal]. En pacientes con genotipo 1a o 4 con insuficiencia renal grave o con ESRD, que experimentaron falla al tratamiento durante tratamiento previo con peginterferón alfa + ribavirina o interferón solo, puede considerarse un tratamiento de 12 semanas de duración con ZEPATIER®.

No se han establecido la seguridad y eficacia de ZEPATIER® con sofosbuvir en pacientes genotipo 3 con insuficiencia renal grave (eGFR <30 mL/min/1.73 m²) o con ESRD, incluyendo pacientes en diálisis.

Insuficiencia Hepática

No se recomienda ajuste de la dosificación de ZEPATIER® en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A). ZEPATIER® está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) debido a la falta de experiencia de eficacia y seguridad clínicas en esta población de pacientes y el aumento esperado en la concentración plasmática de grazoprevir. ZEPATIER® está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), debido al aumento esperado en la concentración plasmática de grazoprevir [véase VI. CONTRAINDICACIONES y V. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA, Poblaciones Especiales].

No se han establecido la seguridad y eficacia de ZEPATIER® en pacientes que esperan trasplante hepático o en los receptores de trasplante hepático. La concentración plasmática de grazoprevir incrementa si ZEPATIER® es co-administrado con ciclosporina. Está contraindicada la co-administración con ciclosporina [véase VI. CONTRAINDICACIONES].

Co-infección con HCV/HBV (Virus de Hepatitis B)

No se han estudiado la seguridad y eficacia de ZEPATIER® en pacientes con co-infección de HCV/HBV. Para recomendaciones de dosificación de medicamentos para HBV, véase X. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO, Fármacos sin Interacciones Clínicamente Significativas con ZEPATIER®.

Género

Se observaron mayores concentraciones plasmáticas de elbasvir y grazoprevir en mujeres comparado con los hombres. Estos cambios no son clínicamente relevantes; por lo tanto, no se recomienda ajustar la dosis de ZEPATIER® con base en el género.

Información para Prescribir Amplia **ZEPATIER®** (Grazoprevir / Elbasvir)

Tracer Number: MK5172A-MEX-2017-014893

Raza

Se observaron mayores concentraciones plasmáticas de elbasvir y grazoprevir en asiáticos, comparado con Blancos. No se recomienda ajustar la dosis de ZEPATIER® con base en la raza/etnicidad.

Otros Genotipos de HCV

No se ha establecido la eficacia de ZEPATIER® en pacientes infectados con HCV genotipos 2, 5 y 6 [véase IV. INDICACIONES TERAPÉUTICAS].

XIV. Manifestaciones y Manejo de la Sobredosificación o Ingesta Accidental

La experiencia de sobredosis con ZEPATIER® en humanos es limitada. No hay un antídoto específico disponible para sobredosis con ZEPATIER®. En caso de sobredosis, se recomienda que el paciente sea monitoreado para detectar cualquier signo o síntoma de reacciones adversas e instituir el tratamiento sintomático apropiado.

La hemodiálisis no elimina elbasvir o grazoprevir ya que ambos están fuertemente unidos a proteínas plasmáticas.

XV. Presentación

Caja de cartón con cartera con 28 tabletas en envase de burbuja e instructivo de uso

XVI. Recomendaciones Sobre Almacenamiento

Consérvese a no más de 30°C.

Protéjase de la luz.

Consérvese la caja bien cerrada

Guarde ZEPATIER® en su blíster original, hasta estar listo (a) para tomarlo. Esto para protegerlo de la humedad.

XVII. Leyendas de Protección

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

El uso de este medicamento no se recomienda durante el embarazo o lactancia a menos que el beneficio supere el riesgo potencial para el feto o el lactante

Literatura exclusiva para médicos.

Reporte las sospechas de reacción adversa a los correos: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y dpocmx@merck.com

Información para Prescribir Amplia
ZEPATIER®
(Grazoprevir / Elbasvir)

Tracer Number: MK5172A-MEX-2017-014893

XVIII. Nombre y Domicilio del Laboratorio

Schering-Plough, S.A. de C.V.

Av. 16 de Septiembre No. 301, Col. Xaltocan, C.P. 16090, Deleg. Xochimilco, Ciudad de México, México

XIX. Número de Registro del Medicamento ante la Secretaría

Reg. No. 479M2016 SSA

Número Tracer: MK5172A-MEX-2017-014893