República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2024025103 DE 30 de Mayo de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

ANTECEDENTES

Que mediante escrito No. 20211126988 del 30/06/2021, la Señora Angélica Lopez, actuando en calidad de Representante Legal de la sociedad AbbVie S.A.S. con domicilio en Bogotá D.C., solicita concesión del Registro Sanitario para el producto MAVIRET® 100/40 mg Tabletas Recubiertas, en la modalidad IMPORTAR y VENDER, a favor de AbbVie S.A.S. con domicilio en Bogotá D.C., de acuerdo con lo establecido en el Artículo 94 del Decreto 2106 de 2019 que incluye:

- Evaluación farmacológica.
- Información para prescribir e inserto.
- Solicitud de registro sanitario

Que mediante Auto No. 2022010815 de 13/12/2022, este Despacho solicitó el cumplimiento de requerimientos relacionados con: Información farmacológica, presentación comercial, especificaciones de calidad de materias primas, especificaciones de calidad de producto terminado, estudios de estabilidad y artes.

Que mediante escrito No. 20231031471 de 14/02/2023, la Señora Angélica Lopez, actuando en calidad de Representante Legal de la sociedad AbbVie S.A.S., allegó a este instituto la respuesta al mencionado Auto dentro de los términos legalmente establecidos.

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Frente a los documentos técnicos/legales allegados por el interesado con radicado No. 20211126988 del 30/06/2021, como Respuesta de Auto Radicado No. 20231031471 de 14/02/2023 y demás anexos al expediente, este Despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Que el Decreto Ley 2106 del 22 de noviembre de 2019 *"Por el cual se dictan normas para simplificar, suprimir y reformar trámites, procesos y procedimientos innecesarios existentes en la administración pública",* contempló en su Artículo 94, la unificación de los trámites de evaluación farmacológica, farmacéutica y legal en aras de minimizar los tiempos de estudio y evaluar simultáneamente los aspectos de seguridad, eficacia, calidad y legal de los medicamentos.

Que la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora en el Acta 15 de 2022 SEM numeral 3.1.3.1 recomendó aprobar la evaluación farmacológica, la información para prescribir y el inserto para el producto de la referencia y ratificó dicha aprobación mediante Acta 03 de 2024 SEM numeral 3.1.3.1,

Que mediante documento No 21678/M01020/00001 de 23/11/2018, la Autoridad Sanitaria de Irlanda concedió las Buenas Prácticas de Manufactura al establecimiento FOURNIER LABORATORIES IRELAND LIMITED con domicilio en Ida Industrial Estate, Anngrove, Carrigtwohill, Cork, T45 K202, Ireland; como fabricante de medicamentos no estériles, tabletas, con vigencia hasta el 23/11/2021.

Que consultada la base de datos de EudraGMD se evidencia, que el fabricante FOURNIER LABORATORIES IRELAND LIMITED, con domicilio en Ida Industrial Estate, Anngrove, Carrigtwohill, Cork, T45 K202, Ireland, para efectos de verificación de vigencia como lo estipula el artículo 7 del Decreto 335 de 2022, cuenta con Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura No. 32750/M1020/00001, emitido por la Autoridad Sanitaria de Irlanda, para fabricar medicamentos en áreas de productos: No Estériles, Tabletas, con una vigencia hasta el 25/11/2025.

RESOLUCIÓN No. 2024025103 DE 30 de Mayo de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

Que mediante documento No DE-RP-01-GMP-2020-0055 de 05/11/2020, la Autoridad Sanitaria de Alemania concedió las Buenas Prácticas de Manufactura al establecimiento ABBVIE DEUTSCHLAND GMBH & CO. KG con domicilio en Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Germany; como envasador y acondicionador de medicamentos no estériles, tabletas, con vigencia hasta el 05/11/2023.

Que consultada la base de datos de EudraGMD se evidencia, que el establecimiento ABBVIE DEUTSCHLAND GMBH & CO. KG con domicilio en Knollstrasse, Ludwigshafen Am Rhein, 67061, Germany, para efectos de verificación de vigencia como lo estipula el artículo 7 del Decreto 335 de 2022, cuenta con Certificado de Buenas Prácticas de Manufactura No. DE_RP_01_GMP_2022_0044, emitido por la Autoridad Sanitaria de Alemania, para envase y acondicionamiento medicamentos en áreas de productos: No Estériles, Tabletas, con una vigencia hasta el 15/09/2025.

Que mediante Resolución No 2020026501 de 13/08/2020 el INVIMA concedió las Buenas Prácticas de Manufactura al establecimiento UPS SCS (COLOMBIA) LTDA ubicado en Bodegas 3 y 4 Etapa E del Parque Logístico San Diego, Km. 1.5 vía Funza – Siberia, Cundinamarca; como acondicionador de medicamentos no estériles comunes en todas las formas farmacéuticas, con vigencia hasta el 08/09/2023.

Que mediante Radicado No. 20231197398 de 26/07/2023, el interesado radicó en el término legal establecido dentro de la regulación vigente, la solicitud de renovación de la certificación de las Buenas Prácticas de Manufactura ante el Instituto; por lo anterior de conformidad con lo señalado en el Artículo 35 del Decreto 019 de 2012, la certificación otorgada mediante la Resolución No. 2019027369 del 03/07/2019 se entenderá prorrogada, hasta tanto la administración se pronuncie de fondo frente a la radicación de renovación.

Que el interesado allegó certificado expedido por la Superintendencia de Industria y Comercio de la marca MAVIRET®, cuyo titular es la Sociedad AbbVie Manufacturing Management Unlimited Company, quien ha concedido autorización a AbbVie S.A.S para el uso de esta marca nominativa, clasificada en la distinción de productos clase 5 con vigencia hasta el 12/12/2027.

Que los artes de material de envase y empaque (blíster y caja plegadiza) allegados mediante Radicado No. 20211126988 del 30/06/2021 (folios 3125 a 3141), para la presentación comercial cumplen con lo establecido en el Artículo 74 del Decreto 677 de 1995

Que el inserto Versión CCDS05151020 y la información para prescribir Versión CCDS05151020 allegados mediante Radicado No. 20231031471 de 14/02/2023 (folios 213 a 265) fueron recomendados para ser ajustados conforme lo aprobado por la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora en el Acta 15 de 2022 SEM numeral 3.1.3.1 y la información técnica que en estos se consigna se encuentra soportada y ajustada al registro sanitario.

Que los estudios de estabilidad del producto allegados mediante radicado No. 20211126988 del 30/06/2021 en el material blíster y caja de cartón, los cuales soportan un tiempo de vida útil de 36 meses a condiciones de almacenamiento de 30 ± 2°C y 75 ± 5% HR.

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2024025103 DE 30 de Mayo de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

Que el interesado presentó el Plan de Gestión de Riesgos – PGR, mediante los radicados No. 20211126988 del 30/06/2021, sobre el cual el Grupo de Farmacovigilancia conceptuó lo siguiente: *"Aprobada versión 8.0 del PGR para el producto Maviret radicado 20211126988. Se solicita informar al Grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto."*

La Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos, previo estudio técnico y legal de la documentación allegada por el interesado, con base en el Decreto 677 de 1995, Decreto Ley 2106 de 2019 y demás normas que los modifican, junto con la Norma Farmacológica No. 4.1.3.0.N30;

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO: APROBAR la EVALUACIÓN FARMACOLÓGICA para el producto MAVIRET® 100/40 mg Tabletas Recubiertas a favor de AbbVie S.A.S. con domicilio en Bogotá D.C., conforme al concepto emitido por la Sala Especializada de Medicamentos de la Comisión Revisora, en el Acta 15 de 2022 SEM numeral 3.1.3.1.

ARTICULO SEGUNDO.	Conceder REGISTRO SANITARIO al
PRODUCTO:	MAVIRET® 100/40 mg Tabletas Recubiertas
REGISTRO SANITARIO No.:	**INVIMA 2024M-0021504**
TIPO DE REGISTRO:	IMPORTAR Y VENDER
TITULAR:	AbbVie S.A.S. con domicilio en la Carrera 11 No 94A -34 Piso 4 en BOGOTA D.C.
FABRICANTE:	FOURNIER LABORATORIES IRELAND LIMITED con domicilio en Ida Industrial Estate, Anngrove, Carrigtwohill, Cork, T45 K202, IRLANDA
IMPORTADOR:	AbbVie S.A.S. con domicilio en la Carrera 11 No 94A -34 Piso 4 en BOGOTA D.C:
ENVASADOR:	ABBVIE DEUTSCHLAND GMBH & CO. KG con domicilio en Knollstrasse, Ludwigshafen Am Rhein, 67061, ALEMANIA
ACONDICIONADORES:	ABBVIE DEUTSCHLAND GMBH & CO. KG con domicilio en Knollstrasse, Ludwigshafen Am Rhein, 67061, ALEMANIA UPS SCS (COLOMBIA) LTDA ubicado en Bodegas 3 y 4 Etapa E del Parque Logístico San Diego, Km. 1.5 vía Funza – Siberia, Cundinamarca.
VENTA:	CON FORMULA FACULTATIVA
FORMA FARMACEUTICA:	TABLETA RECUBIERTA
VIA ADMINISTRACIÓN:	ORAL
PRINCIPIOS ACTIVOS:	Cada tableta recubierta contiene 100mg de GLECAPREVIR y 40mg de PIBRENTASVIR
PRESENT. COMERCIAL:	Caja con 84 tabletas recubiertas de glecaprevir 100mg / Pibrentasvir 40mg. En el interior se encuentran 4 cajas con 7 blíster conteniendo 3 tabletas cada uno.
INDICACIONES:	Maviret está indicado para el tratamiento de adultos y adolescentes mayores de 12 años con infección crónica por el virus de la hepatitis c (hcv) genotipos 1, 2, 3, 4, 5 o 6
CONTRAINDICACIONES:	MAVIRET está contraindicado: - Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes - Pacientes con insuficiencia hepática grave (Child- Pugh C)

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

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

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B
Se han informado casos de reactivación del virus de la hepatitis B (HBV), algunos de los cuales resultaron en insuficiencia hepática o muerte, durante el tratamiento con agentes antivirales de acción directa contra el HCV en pacientes coinfectados con HBV/HCV. La reactivación del HBV se caracteriza por un aumento abrupto en la replicación del HBV que se manifiesta como un aumento en el nivel sérico de DNA del HBV.
En pacientes con infección resuelta por HBV (HBsAg negativo y anti-HBc positivo), puede ocurrir la reaparición de HbsAg. La reactivación del HBV suele ir seguida de pruebas de función hepática anormales, es decir, aumentos en los niveles de aminotransferasa y/o bilirrubina.
Antes de iniciar el tratamiento, se deben realizar exámenes de detección del HBV en todos los pacientes. Los pacientes coinfectados con HBV/HCV, incluidos aquellos con infección previa por HBV, tienen riesgo de reactivación del HBV y, por lo tanto, deben ser vigilados y tratados de acuerdo con las guías clínicas actuales.
Efectos potenciales de eliminación del HCV mediante antivirales de acción directa (DAA) (efecto terapéutico de clase).
Los pacientes pueden experimentar una mejoría de la función hepática con el tratamiento del HCV, lo que resulta en una mejoría del metabolismo de la glucosa por parte del hígado. En pacientes diabéticos, esto podría conducir a un mejor control de la glucosa. Se han informado casos raros de hipoglucemia sintomática con el uso de los DAA del HCV. Por lo tanto, se recomienda una estrecha vigilancia de los niveles de glucosa en sangre en pacientes diabéticos para determinar si se requiere un ajuste de dosis del medicamento antidiabético.

REACCIONES ADVERSAS: Experiencia en estudios clínicos
La evaluación de seguridad para MAVIRET en sujetos con enfermedad hepática compensada (con o sin cirrosis) se derivó de estudios de fase 2 y 3 de registro que evaluaron aproximadamente 2,300 sujetos adultos infectados con el HCV genotipos 1, 2, 3, 4, 5 o 6 que recibieron MAVIRET durante 8, 12 o 16 semanas.
La proporción general de sujetos que suspendieron permanentemente el tratamiento debido a reacciones adversas fue de 0.1% para sujetos que recibieron MAVIRET.
En los estudios clínicos de fase 2 y 3, las reacciones adversas (eventos adversos evaluados como posiblemente relacionados por el médico del estudio) más frecuentes (que se produjeron en al menos el 10% de los sujetos) fueron dolor de cabeza y fatiga en sujetos tratados con MAVIRET durante 8, 12 o 16 semanas.
Las reacciones adversas observadas en el 5% o más de los sujetos que recibieron 8, 12 o 16 semanas de tratamiento con MAVIRET fueron dolor

de cabeza (13.2%), fatiga (11.4%) y náuseas (7.6%). En los sujetos que recibieron MAVIRET, que experimentaron reacciones adversas, el 80% tuvo una reacción adversa de gravedad leve (Grado 1). En el estudio controlado con placebo, estas reacciones adversas ocurrieron con una frecuencia similar en sujetos tratados con placebo en comparación con sujetos tratados con MAVIRET. En el estudio controlado con activo, las reacciones adversas ocurrieron con una frecuencia similar en sujetos tratados con sofosbuvir y daclatasvir en comparación con sujetos tratados con MAVIRET.

No hubo diferencias en la seguridad general para los sujetos que recibieron MAVIRET durante 8, 12 o 16 semanas. El tipo y gravedad de las reacciones adversas en sujetos con cirrosis fueron comparables a los observados en sujetos sin cirrosis.

Reacciones adversas en sujetos adultos con insuficiencia renal grave, incluidos sujetos en diálisis.

Se evaluó la seguridad de MAVIRET en sujetos con enfermedad renal crónica (etapa 4 o etapa 5, incluidos los sujetos en diálisis) e infección crónica por HCV genotipos 1, 2, 3, 4, 5 o 6 con enfermedad hepática compensada (con o sin cirrosis) en 104 sujetos (EXPEDITION-4). Las reacciones adversas más frecuentes fueron prurito y fatiga en sujetos tratados con MAVIRET durante 12 semanas. Las reacciones adversas observadas en el 5% o más de los sujetos que recibieron 12 semanas de tratamiento con MAVIRET fueron prurito (17.3%), fatiga (11.5%), náuseas (8.7%), astenia (6.7%) y dolor de cabeza (5.8%). En sujetos tratados con MAVIRET que informaron una reacción adversa, el 55% tuvo reacciones adversas de gravedad leve. Ningún sujeto experimentó una reacción adversa seria. La proporción de sujetos que suspendieron permanentemente el tratamiento debido a reacciones adversas fue del 1.9%. Reacciones adversas en sujetos adultos coinfectados con HCV/HIV-1

El perfil de seguridad general en sujetos coinfectados con HCV/HIV-1 (ENDURANCE-1 y EXPEDITION-2) fue similar al observado en sujetos monoinfectados con HCV.

Reacciones adversas en sujetos adultos con trasplante de hígado o riñón

Se evaluó la seguridad de MAVIRET en 100 receptores de trasplante de hígado o riñón con infección crónica por HCV genotipos 1, 2, 3, 4 o 6 sin cirrosis (MAGELLAN-2). El perfil de seguridad general en los receptores de trasplante fue comparable al observado en sujetos en los estudios de fase 2 y 3. Las reacciones adversas observadas en el 5% o más de los sujetos que recibieron MAVIRET durante 12 semanas fueron dolor de cabeza (17%), fatiga (16%), náuseas (8%) y prurito (7%). En sujetos tratados con MAVIRET que informaron una reacción adversa, el 81% tuvo reacciones adversas de gravedad leve. El dos por ciento de los sujetos experimentaron una reacción adversa seria y ningún sujeto suspendió permanentemente el tratamiento debido a reacciones adversas.

Reacciones adversas en personas que se inyectan drogas (PWID por sus siglas en inglés) y aquellas que reciben tratamiento asistido por

medicamentos (MAT por sus siglas en inglés) para el trastorno por consumo de opioides.
La seguridad de MAVIRET en PWID y aquellos en MAT con infección por VHC GT 1-6 se basa en datos de ensayos de Fase 2 y 3 en los que 62 sujetos identificados como actuales / recientes PWID (definido como uso auto-informado de drogas inyectables en los últimos 12 meses antes de comenzar con MAVIRET), 959 sujetos identificados como ex PWID (definido como uso auto-informado de drogas inyectables más de 12 meses antes de comenzar TRADENAME) y 3282 sujetos informaron que no usaron drogas inyectables (no PWID); 225 sujetos informaron el uso concomitante de MAT para el trastorno por consumo de opioides, y 4098 sujetos informaron que no usaban MAT.
La seguridad general de MAVIRET fue similar entre los sujetos que se autoidentificaron como actuales / recientes PWID, los que fueron PWID y los que no informaron antecedentes de uso de drogas inyectables. La seguridad de MAVIRET también fue similar entre los sujetos que informaron MAT concomitante para el trastorno por uso de opioides y los que no informaron el uso de MAT.
Reacciones adversas en sujetos adolescentes
La seguridad de MAVIRET en adolescentes infectados con HCV GT1-6 se basa en los datos de un estudio de etiqueta abierta de fase 2/3 en 47 sujetos de 12 años a menos de 18 años tratados con MAVIRET durante 8 a 16 semanas (DORA-Parte 1). Las reacciones adversas observadas fueron comparables con las observadas en estudios clínicos de MAVIRET en adultos.
Elevaciones de bilirrubina en suero
Se observaron aumentos en la bilirrubina total de al menos 2 veces el límite superior normal (ULN) en el 1% de los sujetos relacionados con la inhibición mediada por glecaprevir de los transportadores de bilirrubina y el metabolismo. Las elevaciones de bilirrubina fueron asintomáticas, transitorias y típicamente ocurrieron temprano durante el tratamiento. Las elevaciones de bilirrubina fueron predominantemente indirectas y no se asociaron con elevaciones de ALT.
Experiencia posterior a la comercialización
Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de glecaprevir/pibrentasvir. Debido a que estas reacciones son informadas voluntariamente por un número incierto de la población, no siempre es posible estimar de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.
Trastornos del sistema inmunitario: angioedema
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: prurito

INTERACCIONES:

Potencial de que MAVIRET afecte a otros medicamentos
Glecaprevir y pibrentasvir son inhibidores de la glicoproteína P (P-gp), la proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP) y el polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1/3. La coadministración con MAVIRET puede aumentar la concentración plasmática de medicamentos que son sustratos de P-gp, BCRP, OATP1B1 u OATP1B3.

RESOLUCIÓN No. 2024025103 DE 30 de Mayo de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

Glecaprevir y pibrentasvir son inhibidores débiles del citocromo P450 (CYP) 3ª, CYP1A2 y uridina glucuronosiltransferasa (UGT) 1ª1. No se esperan interacciones significativas cuando se coadministra MAVIRET con sustratos de CYP3A, CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, UGT1A1 o UGT1A4.

Si MAVIRET se coadministra con un antagonista de la vitamina K, se recomienda una estrecha vigilancia de la INR. Esto se debe a cambios en la función hepática durante el tratamiento con MAVIRET.

Potencial para que otros medicamentos afecten MAVIRET.

Glecaprevir y pibrentasvir son sustratos de P-gp y/o BCRP. Glecaprevir es un sustrato de OATP1B1/3. La coadministración de MAVIRET con medicamentos que inhiben la P-gp hepática, BCRP u OATP1B1/3 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de glecaprevir y/o pibrentasvir.

La coadministración de MAVIRET con medicamentos que inducen P-gp/CYP3A puede disminuir las concentraciones plasmáticas de glecaprevir y pibrentasvir.

Interacciones medicamentosas establecidas y otras posibles

La Tabla 3 proporciona el efecto de la coadministración de MAVIRET en las concentraciones de medicamentos concomitantes y el efecto de los medicamentos concomitantes en glecaprevir y pibrentasvir (ver CONTRAINDICACIONES para medicamentos que están contraindicados con MAVIRET). Todos los estudios de interacciones medicamentosas fueron realizados en adultos.

Tabla 3. Interacciones medicamentosas potencialmente significativas identificadas en estudios de interacción medicamentosa que pueden requerir alteración de la dosis

Clase de medicamento concomitante: nombre del medicamento	Efecto sobre concentración	Observaciones clínicas
Antiarrítmicos:		
Digoxina	↑ digoxina	La dosis de digoxina debe reducirse en un 50% cuando se coadministre con MAVIRET.
Anticoagulantes:		
Etexilato de dabigatrán	↑ dabigatrán	No se recomienda la coadministración.
Anticonvulsivos:		
Carbamazepina	↓ glecaprevir ↓ pibrentasvir	La coadministración puede reducir el efecto terapéutico de MAVIRET y no se recomienda.
Productos que contienen etinil estradiol:		
Medicamentos que contienen etinil estradiol, como anticonceptivos orales combinados	-' glecaprevir -' pibrentasvir	La coadministración de MAVIRET con productos que contienen etinil estradiol puede aumentar el riesgo de elevaciones de ALT y no se recomienda.
Productos a base de hierbas:		
Hierba de San Juan (*hypericum perforatum*)	↓ glecaprevir ↓ pibrentasvir	La coadministración puede reducir el efecto terapéutico de MAVIRET y no se recomienda.
Agentes antivirales del HIV:		
Darunavir Lopinavir Ritonavir	↑ glecaprevir ↑ pibrentasvir	No se recomienda la coadministración.
Efavirenz	↓ glecaprevir ↓ pibrentasvir	La coadministración puede reducir el efecto

RESOLUCIÓN No. 2024025103 DE 30 de Mayo de 2024

Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

		terapéutico de MAVIRET y no se recomienda.
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa:		
Pravastatina Rosuvastatina	↑ pravastatina ↑ rosuvastatina	La dosis de pravastatina debe reducirse en un 50% y la dosis de rosuvastatina no debe superar los 10 mg diarios cuando se coadministre con MAVIRET
Atorvastatina Lovastatina Simvastatina	↑ atorvastatina ↑ lovastatina ↑ simvastatina	No se recomienda el uso concomitante. Considere tratamientos alternativos, como pravastatina o rosuvastatina.
Inmunosupresores:		
Ciclosporina	↑ glecaprevir ↑ pibrentasvir	No se recomienda el uso de MAVIRET en pacientes que requieren dosis estables de ciclosporina > 100 mg por día.
↑= aumento; ↓= disminución; ↔= sin efecto. Ver también **PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS** Tablas 6 y 7.		

Medicamentos sin interacciones clínicamente significativas con MAVIRET
No es necesario ajustar la dosis cuando se coadministra MAVIRET con los siguientes medicamentos: abacavir, amlodipina, buprenorfina, cafeína, dextrometorfano, dolutegravir, elvitegravir/cobicistat, emtricitabina, felodipina, lamivudina, lamotrigina, losartán, metadona, midazolam, naloxona, noretindrona u otros anticonceptivos solo para progestina, omeprazol, raltegravir, rilpivirina, sofosbuvir, tacrolimus, tenofovir alafenamida, tenofovir disoproxil fumarato, tolbutamida y valsartán.
Poblaciones especiales
Raza/etnicidad
No es necesario ajustar la dosis de MAVIRET en función de la raza o el origen étnico.
Sexo/peso
No es necesario ajustar la dosis de MAVIRET en función del sexo o el peso corporal.
Pacientes pediátricos No es necesario ajustar la dosis de MAVIRET en adolescentes de 12 años y mayores. Las exposiciones de glecaprevir y pibrentasvir en adolescentes fueron comparables a las observadas en adultos en los estudios de fase 2/3. La farmacocinética de glecaprevir y pibrentasvir no se ha establecido en niños menores de 12 años de edad.
Pacientes geriátricos
No es necesario ajustar la dosis de MAVIRET en pacientes geriátricos. El análisis farmacocinético poblacional en sujetos infectados con HCV mostró que dentro del rango de edad (12 a 88 años) analizado, la edad no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a glecaprevir o pibrentasvir.
Insuficiencia renal
El AUC de glecaprevir y pibrentasvir aumentó ≤ 56% en sujetos no infectados con HCV con insuficiencia renal leve, moderada, grave o en etapa terminal que no estaban en diálisis en comparación con sujetos con función renal normal. El AUC de glecaprevir y pibrentasvir fue similar con y sin diálisis (≤ 18% de diferencia) en sujetos no infectados con HCV dependientes de diálisis. En el análisis farmacocinético poblacional de sujetos infectados con HCV, se observó un AUC 86% mayor de glecaprevir y un 54% mayor de pibrentasvir en sujetos con enfermedad renal en etapa terminal, con o sin diálisis, en comparación con sujetos con función renal normal.

RESOLUCIÓN No. 2024025103 DE 30 de Mayo de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

En general, los cambios en las exposiciones de MAVIRET en sujetos infectados con HCV con insuficiencia renal con o sin diálisis no fueron clínicamente significativos.
Insuficiencia hepática
A la dosis clínica, en comparación con sujetos no infectados con HCV con función hepática normal, el AUC de glecaprevir fue 33% mayor en los sujetos con Child-Pugh A, 100% mayor en los sujetos con Child- Pugh B y aumentó a 11 veces en los sujetos con Child- Pugh C. El AUC de pibrentasvir fue similar en sujetos con Child-Pugh A, 26% mayor en sujetos con Child- Pugh B y 114% más alta en sujetos con Child-Pugh C.
El análisis farmacocinético poblacional demostró que después de la administración de MAVIRET en sujetos infectados con HCV con cirrosis compensada, la exposición de glecaprevir fue aproximadamente el doble y la exposición a pibrentasvir fue similar a los sujetos infectados con HCV no cirróticos.

DOSIFICACIÓN Y GRUPO ETARIO:

Dosis recomendada en adultos y adolescentes de 12 años o más
Las Tablas 1 y 2 proporcionan la duración recomendada del tratamiento con MAVIRET en función de la población de pacientes en pacientes monoinfectados con HCV y coinfectados con HCV/HIV- 1 con enfermedad hepática compensada (con o sin cirrosis) y con o sin insuficiencia renal, incluidos los pacientes que reciben diálisis.

Tabla 1. Duración recomendada para pacientes sin tratamiento previo.

Población de pacientes	Duración recomendada del tratamiento	
	Sin cirrosis	Cirrosis
GT 1, 2, 3, 4, 5, 6	8 semanas	8 semanas

Tabla 2. Duración recomendada para pacientes con experiencia en tratamiento

Población de pacientes	Duración recomendada del tratamiento	
	Sin Cirrosis	Cirrosis
Sin experiencia previa a Inhibidor de NS5A* GT 1, 2, 4, 5, 6	8 semanas	12 semanas
Inhibidor de NS5A- Con experiencia en tratamiento GT 1, 2, 4, 5, 6	16 semanas	16 semanas
GT 3 (cualquier experiencia)		
* experiencia con PR, SOF + PR, SOF + R, SMV + SOF, SMV + PR, TVR + PR o BOC + PR.		

SOF: Sofosbuvir; PR: Esquemas que contienen interferón, interferón pegilado y ribavirina; R: Ritonavir; SMV: Simeprevir; TVR: Elaprevir; BOC: Boceprevir

Dosis recomendada en adultos y adolescentes de 12 años o más que pesen al menos 45kg.
Las tabletas de MAVIRET son una combinación de dosis fijas de glecaprevir 100mg y pibrentasvir 40mg.
La dosis oral recomendada de MAVIRET es de 300 mg/120 mg (tres tabletas de glecaprevir 100 mg / pibrentasvir 40 mg) una vez al día consumidas al mismo tiempo con los alimentos
Dosis omitida

RESOLUCIÓN No. 2024025103 DE 30 de Mayo de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

Si se olvida una dosis y es:
• Menos de 18 horas de la hora habitual en que se debería haber tomado MAVIRET: aconseje al paciente que tome la dosis lo antes posible y luego tome la siguiente dosis a la hora habitual.
• Más de 18 horas de la hora habitual en que se debería haber tomado MAVIRET: aconseje al paciente que no tome la dosis omitida y que tome la siguiente dosis a la hora habitual.
Administración en poblaciones especiales
Insuficiencia hepática
No es necesario ajustar la dosis de MAVIRET en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A). MAVIRET no se recomienda en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) y está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C)
Insuficiencia renal
No es necesario ajustar la dosis de MAVIRET en pacientes con cualquier grado de insuficiencia renal, incluso los pacientes en diálisis.
Uso pediátrico
No es necesario ajustar la dosis de MAVIRET en adolescentes mayores de 12 años
La seguridad y la efectividad de MAVIRET en pacientes menores de 12 años de edad no se han establecido.
Uso geriátrico
No es necesario ajustar la dosis de MAVIRET en pacientes geriátricos. En estudios clínicos de MAVIRET, 328 sujetos tenían 65 años o más y 47 sujetos tenían 75 años o más. No se observaron diferencias generales en seguridad o efectividad entre estos sujetos y los sujetos más jóvenes, y otra experiencia clínica informada no ha identificado diferencias en las respuestas entre los sujetos geriátricos y más jóvenes.
Pacientes trasplantados de hígado o riñón
MAVIRET puede usarse durante 12 semanas en receptores de trasplante de hígado o riñón. Se debe considerar una duración de tratamiento de 16 semanas en pacientes trasplantados para los que actualmente está indicada una duración de tratamiento más larga que para pacientes no trasplantados (ver Tabla 2 en DOSIS Y ADMINISTRACIÓN y ESTUDIOS CLÍNICOS).

NORMA FARMACOLÓGICA: 4.1.3.0.N30

NOTA DE FARMACOVIGILANCIA: Los reportes de eventos adversos se deben presentar a la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos - Grupo de Farmacovigilancia mediante el mecanismo establecido por el Invima para tal fin y en los tiempos establecidos en la normatividad sanitaria vigente aplicable, así mismo el interesado deberá disponer de un informe periódico de seguridad actualizado para presentar a requerimiento del Invima, por último, se debe informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

RESOLUCIÓN No. 2024025103 DE 30 de Mayo de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

OBSERVACIONES:	Las contraindicaciones y advertencias, deben ir en las etiquetas y empaques más la fecha de vencimiento y número de lote. El titular, envasador y fabricante autorizado en el Registro sanitario adquieren la obligación de mantener las Buenas Prácticas de Manufactura, y actualizar las especificaciones de producto terminado y materias primas de acuerdo a la última versión de las farmacopeas oficiales en Colombia, durante la vigencia del Registro sanitario. Lo anterior será objeto de vigilancia por parte de este instituto. Toda información científica, promocional o publicitaria sobre los medicamentos deberá ser realizada con arreglo a las condiciones del Registro sanitario y las normas técnicas y legales previstas en el artículo 79 del Decreto 677 de 1995. Las presentaciones comerciales aprobadas en el registro sanitario podrán ser empleadas como presentaciones institucionales, siempre y cuando en las etiquetas y empaques de los productos fabricados con destino a las entidades de previsión, asistencia o seguridad social y similares, se encuentren marcadas con una leyenda que especifique tal condición o exclusividad, de modo que no oculte la información aprobada en los artes.
VIDA UTIL:	Treinta y seis (36) meses a partir de la fecha de fabricación.
ALMACENAMIENTO:	Almacenar a temperatura inferior a 30ºC, en su empaque y envase original.
EXPEDIENTE No.:	20205469
RADICACIÓN No.:	20211126988

ARTICULO TERCERO: **APROBAR** como único diseño los artes de material de envase y empaque (blíster y caja plegadiza) allegados mediante Radicado No. 20211126988 del 30/06/2021 (folios 3125 a 3141), para la presentación comercial autorizada en el artículo primero. De dichos artes reposa copia en el expediente y deberá incluir el número del Registro Sanitario otorgado en la presente Resolución.

ARTICULO CUARTO: **APROBAR** inserto Versión CCDS05151020 y la información para prescribir Versión CCDS05151020 allegados mediante Radicado No. 20231031471 de 14/02/2023 (folios 213 a 265)

ARTICULO QUINTO: El tiempo de vida útil asignado para el medicamento amparado en la presente Resolución, se soportó con estudios de estabilidad natural con la siguiente frecuencia de tiempos 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 y 36, bajo condiciones de temperatura y humedad de (30°C ± 2°C) (75% ± 5%) y estudios de estabilidad acelerada con la siguiente frecuencia de tiempos 0, 1, 3 y 6 meses, bajo condiciones de temperatura y humedad de (40°C ± 2°C) (75% ± 5%). El titular adquiere el compromiso de presentar los resultados completos de los estudios de estabilidad por envejecimiento natural una vez estos concluyan e implementar en lotes industriales/comerciales los estudios de estabilidad On-going, como evidencia de un programa permanente de estabilidad, de conformidad con lo definido en el numeral 17.25 de la Resolución 1160 de 2016 y la Resolución 3157 de 2018.

ARTÍCULO SEXTO: APROBAR el plan gestión de riesgos (PGR) versión 0.8 del producto MAVIRET. Se solicita informar al grupo de farmacovigilancia los cambios de seguridad que se presenten durante la comercialización del producto.

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2024025103 DE 30 de Mayo de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

ARTICULO SÉPTIMO: NOTIFICAR Por medios electrónicos, de conformidad con lo previsto en el Artículo 56 de la Ley 1437 del 2011 al Representante Legal y/o Apoderado del titular del registro sanitario, el contenido de la presente Resolución. Advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, que podrá interponerse dentro de los Diez (10) días hábiles siguientes, contados a partir del día siguiente de la notificación de la presente Resolución ante el director técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Invima, de conformidad con lo establecido en el Artículo 76 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, Ley 1437 del 2011. La notificación quedará surtida a partir de la fecha y hora en que el administrado reciba el acto administrativo.

ARTICULO OCTAVO: La presente Resolución rige a partir de la fecha de su ejecutoria.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C. a los 30 de Mayo de 2024

Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.



SANDRA MARIA MONTOYA ESCOBAR
DIRECTOR TÉCNICO DE LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS
Proyectó: Legal: etellezg, Técnico: ymanciper Revisó: cordina_medicamentos

Signature Not Verified
Firmado digitalmente por SANDRA MARIA MONTOYA ESCOBAR
Fecha: 2024/05/31 10:28:13 COT
Razón: Invima
Locación: BOGOTA D.C., Colombia