

# VIEKIRA PAK™

(tabletas de ombitasvir, paritaprevir y ritonavir; tabletas de dasabuvir) embalado conjuntamente para uso oral

**Solo con receta**

## PUNTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar VIEKIRA PAK de manera segura y efectiva. Consulte la información de prescripción completa de VIEKIRA PAK.

VIEKIRA PAK™ (tabletas de ombitasvir, paritaprevir y ritonavir; tabletas de dasabuvir), embalado conjuntamente para uso oral  
Aprobación inicial en los EE. UU.: 2014

## CAMBIOS DE IMPORTANCIA RECIENTES

Indicaciones y uso (1)	4/2016
Indicaciones y uso, limitaciones de uso eliminadas (1)	10/2015
Dosificación y administración, análisis antes de iniciar VIEKIRA PAK (2.1)	10/2015
Dosificación y administración, dosis recomendada en adultos (2.2)	4/2016
Dosificación y administración, deterioro hepático (2.4)	10/2015
Contraindicaciones (4)	4/2016
Advertencias y precauciones (5.1)	10/2015

## INDICACIONES Y USO

VIEKIRA PAK se indica para el tratamiento de pacientes adultos que padecen el virus de la hepatitis C crónica (VHC):

- genotipo 1b sin cirrosis o con cirrosis compensada;
- genotipo 1a sin cirrosis o con cirrosis compensada para utilizar en combinación con ribavirina.

VIEKIRA PAK incluye ombitasvir, un inhibidor de la NS5A del virus de la hepatitis C; paritaprevir, un inhibidor de la proteasa NS3/4A del virus de la hepatitis C; ritonavir, un inhibidor del CYP3A; y dasabuvir, un inhibidor no nucleósido de la polimerasa de la palma de la proteína NS5B del virus de la hepatitis C. (1)

## DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Análisis antes de iniciar - Evaluar la evidencia clínica y de laboratorio de la descompensación hepática. (2.1)

Dosis recomendada: Dos tabletas de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir de 12.5/75/50 mg una vez al día (por la mañana) y una tableta de dasabuvir de 250 mg dos veces al día (mañana y noche) con una comida, independientemente del contenido de grasas o calorías. (2.1)

### Régimen y duración del tratamiento por población de pacientes

Población de pacientes	Tratamiento*	Duración
<b>Genotipo 1a, sin cirrosis</b>	VIEKIRA PAK + ribavirina	12 semanas
<b>Genotipo 1a, con cirrosis compensada</b>	VIEKIRA PAK + ribavirina	24 semanas**
<b>Genotipo 1b con o sin cirrosis compensada</b>	VIEKIRA PAK	12 semanas

\*Nota: Siga las recomendaciones de dosificación del genotipo 1a en los pacientes con un subtipo de genotipo 1 desconocido o con una infección por el genotipo 1 mixto.

\*\*Para algunos pacientes, puede considerarse la administración de VIEKIRA PAK con ribavirina durante 12 semanas en función de los antecedentes de tratamiento previos (Consulte Estudios Clínicos [14.3]).

- Coinfección por VHC/VIH-1: para los pacientes con una coinfección por VHC/VIH-1, siga las recomendaciones de dosificación que aparecen en la tabla anterior. (2.1)
- Receptores de trasplante de hígado: en los receptores de trasplante de hígado con una función hepática normal y fibrosis leve (grado de fibrosis  $\leq 2$  de Metavir), la duración recomendada del tratamiento de VIEKIRA PAK con ribavirina es de 24 semanas. (2.3)

## FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

Comprimidos:

- Ombitasvir, paritaprevir, ritonavir: 12.5/75/50 mg (3)
- Dasabuvir: 250 mg (3)

## CONTRAINDICACIONES

- Pacientes con deterioro hepático moderado a grave. (4, 5.1, 8.6, 12.3)
- Si VIEKIRA PAK se administra junto con ribavirina, las contraindicaciones a la ribavirina también se aplican a este régimen de combinación. (4)
- Administración conjunta con fármacos que son: altamente dependientes del CYP3A para su depuración; inductores fuertes o moderados del CYP3A e inductores fuertes del CYP2C8; e inhibidores fuertes del CYP2C8. (4)
- Hipersensibilidad conocida al ritonavir (p. ej., necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Stevens-Johnson). (4)

- **Descompensación hepática e insuficiencia hepática en paciente con cirrosis:** se ha informado descompensación hepática e insuficiencia hepática, incluyendo trasplante de hígado o desenlaces fatales, en su mayoría en pacientes con cirrosis avanzada. Monitorear los signos y síntomas clínicos de descompensación hepática. (5.1)
- **Elevaciones de la ALT:** deje de utilizar los medicamentos que contengan etinilestradiol antes de iniciar VIEKIRA PAK (se recomiendan métodos anticonceptivos alternativos). Realice análisis de laboratorio hepáticos a todos los pacientes durante las primeras 4 semanas de tratamiento. Con respecto a las elevaciones de la ALT con VIEKIRA PAK, contrólelas de cerca y siga las recomendaciones de la información de prescripción completa. (5.2)
- **Riesgos asociados con el tratamiento de combinación con ribavirina:** si VIEKIRA PAK se administra junto con ribavirina, las advertencias y precauciones para la ribavirina también se aplican a este régimen de combinación. (5.3)
- **Interacciones farmacológicas:** el uso concomitante de VIEKIRA PAK y ciertos fármacos puede dar lugar a interacciones farmacológicas conocidas o posiblemente significativas, algunas de las cuales pueden provocar una pérdida del efecto terapéutico de VIEKIRA PAK. (5.4)

## REACCIONES ADVERSAS

En los sujetos que recibieron VIEKIRA PAK con ribavirina, las reacciones adversas informadas con más frecuencia (más del 10 % de los sujetos) fueron fatiga, náuseas, prurito, otras reacciones cutáneas, insomnio y astenia. En los sujetos que recibieron VIEKIRA PAK sin ribavirina, las reacciones adversas informadas con más frecuencia (más o igual al 5 % de los sujetos) fueron náuseas, prurito e insomnio. (6.1)

**Para informar REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS, comuníquese con AbbVie Inc. llamando al 1-800-633-9110 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) llamando al 1-800-FDA-1088 o visite [www.fda.gov/medwatch](http://www.fda.gov/medwatch).**

## INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

La administración conjunta de VIEKIRA PAK puede alterar las concentraciones plasmáticas de algunos fármacos, y algunos fármacos pueden alterar las concentraciones plasmáticas de VIEKIRA PAK. Debe considerarse la posibilidad de que se produzcan interacciones farmacológicas antes y durante el tratamiento. Consulte la información de prescripción completa antes del tratamiento y durante este para ver las posibles interacciones farmacológicas. (4, 5.4, 7, 12.3)

**Consulte la sección 17 para obtener la INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE y la Guía del medicamento.**

Revisado: 6/2016

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO\*

- INDICACIONES Y USO**
- DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**
  - 2.1 Análisis antes de iniciar VIEKIRA PAK
  - 2.2 Dosis recomendada en adultos
  - 2.3 Uso en receptores de trasplante de hígado
  - 2.4 Deterioro hepático
- FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES**
- CONTRAINDICACIONES**
- ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**
  - 5.1 Riesgo de descompensación hepática e insuficiencia hepática en pacientes con cirrosis
  - 5.2 Aumento del riesgo de elevaciones de la ALT
  - 5.3 Riesgos asociados con el tratamiento de combinación con ribavirina
  - 5.4 Riesgo de reacciones adversas o efecto terapéutico reducido debido a las interacciones farmacológicas
  - 5.5 Riesgo de resistencia al fármaco inhibidor de la proteasa del VIH-1 en pacientes coinfectados por VHC/VIH-1
- REACCIONES ADVERSAS**
  - 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
  - 6.2 Reacciones adversas posteriores a la comercialización
- INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**
  - 7.1 Potencial de VIEKIRA PAK para afectar a otros fármacos
  - 7.2 Potencial de otros fármacos para afectar a uno o más componentes de VIEKIRA PAK
  - 7.3 Interacciones establecidas y otras interacciones farmacológicas potenciales
  - 7.4 Fármacos sin interacciones clínicamente significativas con VIEKIRA PAK
- USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**
  - 8.1 Embarazo
  - 8.2 Lactancia
  - 8.3 Mujeres y hombres de potencial reproductivo
  - 8.4 Uso pediátrico
  - 8.5 Uso geriátrico
  - 8.6 Deterioro hepático
  - 8.7 Deterioro renal
- SOBREDOSIS**
- DESCRIPCIÓN**
- FARMACOLOGÍA CLÍNICA**
  - 12.1 Mecanismo de acción
  - 12.2 Farmacodinámica
  - 12.3 Farmacocinética
  - 12.4 Microbiología

## 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogenia, mutagenia, deterioro de la fertilidad

## 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Descripción de los ensayos clínicos

14.2 Resultados de los ensayos clínicos en adultos con infección crónica por el genotipo 1a y 1b del VHC sin cirrosis

14.3 Resultados de los ensayos clínicos en adultos con infección crónica por el genotipo 1a y 1b del VHC y cirrosis compensada

14.4 Efecto de las reducciones de dosis de ribavirina en SVR12

14.5 Ensayo clínico de receptores de trasplante de hígado seleccionados (CORAL-1)

14.6 Ensayo clínico en sujetos con una coinfección por VHC/VH1 (TURQUOISE-1)

14.7 Durabilidad de la respuesta

## 16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

## 17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

\*No se indican las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

## INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

### 1 INDICACIONES Y USO

VIEKIRA PAK se indica para el tratamiento de pacientes adultos que padecen el virus de la hepatitis C (VHC) crónica (*consulte Dosificación y administración [2.2] y Estudios clínicos [14]*):

- genotipo 1b sin cirrosis o con cirrosis compensada;
- genotipo 1a sin cirrosis o con cirrosis compensada para utilizar en combinación con ribavirina.

### 2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

#### 2.1 Análisis antes de iniciar VIEKIRA PAK

Antes de iniciar el uso de VIEKIRA PAK, evalúe las evidencias clínicas y de laboratorio de descompensación hepática (*consulte Advertencias y precauciones [5.1 y 5.2]*).

#### 2.2 Dosis recomendada en adultos

VIEKIRA PAK son tabletas de combinación de dosis fija de ombitasvir, paritaprevir y ritonavir, embaladas conjuntamente con tabletas de dasabuvir.

La dosificación oral recomendada de VIEKIRA PAK es de dos tabletas de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir una vez al día (por la mañana) y una tableta de dasabuvir dos veces al día (mañana y noche). Tome VIEKIRA PAK con una comida, independientemente del contenido de grasas o calorías (*consulte Farmacología clínica [12.3]*).

VIEKIRA PAK se usa en combinación con ribavirina (RBV) en ciertas poblaciones de pacientes (*consulte la Tabla 1*). Cuando se administra con VIEKIRA PAK, la dosis recomendada de RBV se basa en el peso: 1,000 mg/día para los sujetos <75 kg y 1,200 mg/día para aquellos ≥75 kg, dividida y administrada dos veces al día con alimentos. Para modificaciones en la dosificación de la ribavirina, consulte la información de prescripción de la ribavirina.

Para los pacientes con una coinfección por VHC/VH1, siga las recomendaciones de dosificación que aparecen en la Tabla 1. Consulte *Interacciones farmacológicas (7)* para ver recomendaciones de dosificación para los fármacos antivirales contra el VIH-1 concomitantes.

La Tabla 1 muestra el régimen y la duración del régimen de tratamiento con VIEKIRA PAK recomendados en función de la población de pacientes.

**Tabla 1. Régimen y duración del tratamiento por población de pacientes (sin tratamiento previo o tratados previamente con interferón)**

Población de pacientes	Tratamiento*	Duración
Genotipo 1a, sin cirrosis	VIEKIRA PAK + ribavirina	12 semanas
Genotipo 1a, con cirrosis compensada (categoría A de Child-Pugh)	VIEKIRA PAK + ribavirina	24 semanas**
Genotipo 1b, con o sin cirrosis compensada (categoría A de Child-Pugh)	VIEKIRA PAK	12 semanas

\*Nota: Siga las recomendaciones de dosificación del genotipo 1a en los pacientes con un subtipo de genotipo 1 desconocido o con una infección por el genotipo 1 mixto.  
\*\*Para algunos pacientes, puede considerarse la administración de VIEKIRA PAK con ribavirina durante 12 semanas en función de los antecedentes de tratamiento previos (*Consulte Estudios Clínicos [14.3]*).

#### 2.3 Uso en receptores de trasplante de hígado

En los receptores de trasplante de hígado con una función hepática normal y fibrosis leve (grado de fibrosis de 2 o menos de Metavir), la duración recomendada del tratamiento de VIEKIRA PAK con ribavirina es de 24 semanas, independientemente del subtipo de genotipo 1 del VHC (*consulte Estudios clínicos [14.6]*). Cuando VIEKIRA PAK se administra con inhibidores de la calcineurina en receptores de trasplante de hígado, es necesario ajustar la dosis de los inhibidores de la calcineurina (*consulte Interacciones farmacológicas [7]*).

## 2.4 Deterioro hepático

VIEKIRA PAK está contraindicado en pacientes con deterioro hepático moderado a grave (categorías B y C de Child-Pugh) (*consulte Contraindicaciones [4], Advertencias y precauciones [5.1], Uso en poblaciones específicas [8.6] y Farmacología clínica [12.3]*).

## 3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

VIEKIRA PAK son tabletas de combinación de dosis fija de ombitasvir, paritaprevir y ritonavir, embaladas conjuntamente con tabletas de dasabuvir.

- Las tabletas de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir de 12.5/75/50 mg son de color rosado, recubiertas con película, de forma oblonga biconvexa, con el grabado "AV1" en un lado.
- Las tabletas de dasabuvir de 250 mg son de color beige, recubiertas con película, de forma ovalada, con el grabado "AV2" en un lado. Cada tableta contiene 270.3 mg de monohidrato de sodio con dasabuvir equivalente a 250 mg de dasabuvir.

## 4 CONTRAINDICACIONES

• VIEKIRA PAK está contraindicado en pacientes con deterioro hepático moderado a grave (Child-Pugh B y C) debido al riesgo potencial de toxicidad (*consulte Advertencias y precauciones [5.1], Uso en poblaciones específicas [8.6] y Farmacología clínica [12.3]*).

• Si VIEKIRA PAK se administra junto con ribavirina, las contraindicaciones a la ribavirina también se aplican a este régimen de combinación. Consulte la información de prescripción de la ribavirina para ver una lista de las contraindicaciones de la ribavirina.

- VIEKIRA PAK está contraindicado:
  - Con fármacos que son altamente dependientes del CYP3A para su depuración y para los cuales las concentraciones plasmáticas elevadas están asociadas con eventos graves o potencialmente mortales.
  - Con fármacos que son inductores fuertes o moderados del CYP3A e inductores fuertes del CYP2C8, y pueden provocar una reducción de la eficacia de VIEKIRA PAK.
  - Con fármacos que son fuertes inhibidores de CYP2C8 y pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de dasabuvir y el riesgo de prolongación de QT.
  - En pacientes con hipersensibilidad conocida al ritonavir (p. ej., necrólisis epidérmica tóxica [toxic epidermal necrolysis, TEN] o síndrome de Stevens-Johnson).

La Tabla 2 enumera los fármacos que están contraindicados con VIEKIRA PAK (*consulte Interacciones farmacológicas [7]*).

**Tabla 2. Fármacos que están contraindicados con VIEKIRA PAK**

Clase de fármacos	Medicamento(s) dentro de una clase que está(n) contraindicado(s)	Comentarios clínicos
Antagonista del adrenergico alfa 1	Alfuzosina HCL	Potencial de hipotensión.
Antianginosos	Ranolazina	Potencial de reacciones graves y/o con riesgo de muerte.
Antiarrítmicos	Dronedarona	Potencial de reacciones graves y/o con riesgo de muerte, tales como arritmias cardíacas.
Anticonvulsivos	Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital	Las exposiciones del ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir pueden disminuir y provocar una posible pérdida de la actividad terapéutica de VIEKIRA PAK.
Para tratar la gota	Colchicina	Posibilidad de reacciones graves y/o potencialmente mortales en pacientes con insuficiencia renal y/o hepática.
Agente antihiperlipidémico	Gemfibrozilo	Aumento de 10 veces en las exposiciones del dasabuvir, que puede aumentar el riesgo de prolongación del QT.
Antimicobacteriano	Rifampicina	Las exposiciones del ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir pueden disminuir y provocar una posible pérdida de la actividad terapéutica de VIEKIRA PAK.
Antipsicóticos	Lurasidona Pimozida	Potencial de reacciones graves y/o con riesgo de muerte Potencial de reacciones graves y/o con riesgo de muerte, tales como arritmias cardíacas.
Derivados del cornezuelo	Ergotamina, dihidroergotamina, metilergonovina	Se ha asociado la toxicidad aguda del cornezuelo, caracterizada por vasoespasmo e isquemia tisular, con la administración conjunta de ritonavir y ergotamina, dihidroergotamina o metilergonovina.
Productos que contienen etinilestradiol	Medicamentos que contienen etinilestradiol, como los anticonceptivos orales combinados	Potencial de elevaciones de la ALT ( <i>consulte Advertencias y precauciones [5.2]</i> ).

**Tabla 2.** continuación

Clase de fármacos	Medicamento(s) dentro de una clase que está(n) contraindicado(s)	Comentarios clínicos
Agente que Actúa sobre la Motilidad Gastrointestinal	Cisaprida	Potencial de reacciones graves y/o con riesgo de muerte, tales como arritmias cardíacas.
Producto a base de hierbas	Hierba de San Juan ( <i>Hypericum perforatum</i> )	Las exposiciones del ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir pueden disminuir y provocar una posible pérdida de la actividad terapéutica de VIEKIRA PAK.
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa	Lovastatina, simvastatina	Potencial de miopatía, incluida rhabdomiólisis.
Inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa	Efavirenz	La administración conjunta de regímenes basados en efavirenz con paritaprevir, ritonavir más dasabuvir fue mal tolerada y provocó elevaciones de la enzima hepática.
Inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (phosphodiesterase-5, PDE5)	Sildenafil cuando se administra como Revatio para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (pulmonary arterial hypertension, PAH)	Hay un mayor potencial de eventos adversos asociados con el sildenafil, como alteraciones en la vista, hipotensión, priapismo y síncope.
Sedantes/hipnóticos	Triazolam Midazolam administrado por vía oral	El triazolam y el midazolam, administrado por vía oral, son ampliamente metabolizados por el CYP3A4. La administración conjunta de triazolam o midazolam de administración oral con VIEKIRA PAK puede causar grandes aumentos en la concentración de estas benzodiazepinas. Hay un potencial de eventos graves o potencialmente mortales, como sedación mayor o prolongada, o depresión respiratoria.

## 5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 5.1 Riesgo de descompensación hepática e insuficiencia hepática en pacientes con cirrosis

Se ha informado descompensación hepática e insuficiencia hepática, incluyendo trasplante de hígado o desenlaces fatales en pacientes tratados con VIEKIRA PAK después de su comercialización. En la mayoría de los pacientes con estos desenlaces graves se ha observado cirrosis avanzada antes de iniciar la terapia con VIEKIRA PAK. Los casos informados ocurren típicamente dentro de una a cuatro semanas de iniciada la terapia y se caracterizaron por la aparición aguda de la subida de los niveles de bilirrubina directa en suero sin elevaciones de ALT en asociación con signos y síntomas clínicos de descompensación hepática. Debido a que estos eventos fueron informados voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de modo confiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

VIEKIRA PAK está contraindicado en pacientes con deterioro hepático moderado a grave (categorías B y C de Child-Pugh) (consulte *Contraindicaciones [4], Reacciones Adversas [6.2], Uso en poblaciones específicas [8.6] y Farmacología clínica [12.3]*).

Para pacientes con cirrosis:

- Monitorear los signos y síntomas clínicos de descompensación hepática (como ascitis, encefalopatía hepática, hemorragia por vórices).
- Deben realizarse análisis hepáticos de laboratorio que incluyan los niveles de bilirrubina directa al inicio y durante las primeras 4 semanas de iniciado el tratamiento y según se indique clínicamente.
- Interrumpa VIEKIRA PAK en pacientes que desarrollen evidencia de descompensación hepática.

### 5.2 Aumento del riesgo de elevaciones de la ALT

Durante los ensayos clínicos con VIEKIRA PAK con o sin ribavirina, se produjeron elevaciones de la ALT a más de 5 veces el límite superior de lo normal (upper limit of normal, ULN) en aproximadamente el 1 % de todos los sujetos (consulte *Reacciones adversas [6.1]*). Las elevaciones de la ALT fueron por lo general asintomáticas, se produjeron durante las primeras 4 semanas de tratamiento y disminuyeron dentro de dos a ocho semanas del inicio con la dosificación continua de VIEKIRA PAK con o sin ribavirina.

Estas elevaciones de la ALT fueron significativamente más frecuentes en los sujetos de sexo femenino que estaban usando medicamentos que contenían etinilestradiol, como anticonceptivos orales combinados, parches anticonceptivos o anillos vaginales anticonceptivos. Los medicamentos que contienen etinilestradiol deben interrumpirse antes de iniciar la terapia con VIEKIRA PAK (consulte *Contraindicaciones [4]*). Se recomienda el uso de métodos anticonceptivos alternativos (p. ej., métodos anticonceptivos con progestina únicamente o no hormonales) durante la terapia con VIEKIRA PAK. Los medicamentos que contienen etinilestradiol pueden

reiniciarse aproximadamente 2 semanas después de la finalización del tratamiento con VIEKIRA PAK.

Las mujeres que usan estrógenos distintos del etinilestradiol, como estradiol y estrógenos conjugados empleados en terapia de reemplazo hormonal, tuvieron una tasa de elevación de la ALT similar a la de las que no recibían estrógenos; no obstante, dado el limitado número de sujetos que tomaban estos otros estrógenos, se justifica tener precaución con la administración conjunta con VIEKIRA PAK (consulte *Reacciones adversas [6.1]*).

Deben realizarse análisis de laboratorio hepáticos durante las primeras 4 semanas de iniciado el tratamiento y según se indique clínicamente en lo sucesivo. Si se determina que la ALT es elevada y está por encima de los niveles iniciales, debe repetirse y controlarse de cerca:

- Se debe indicar a los pacientes que consulten a su profesional de atención médica de inmediato si comienzan a experimentar fatiga, debilidad, falta de apetito, náuseas y vómitos, ictericia o cambio de color en las heces.
- Considere la posibilidad de interrumpir VIEKIRA PAK si los niveles de ALT se mantienen de manera persistente a más de 10 veces el ULN.
- Interrumpa VIEKIRA PAK si la elevación de la ALT está acompañada por signos o síntomas de inflamación hepática o un aumento de la bilirrubina directa, la fosfatasa alcalina o el índice internacional normalizado (international normalized ratio, INR).

### 5.3 Riesgos asociados con el tratamiento de combinación con ribavirina

Si VIEKIRA PAK se administra junto con ribavirina, las advertencias y precauciones para la ribavirina, en especial la advertencia de evitar en caso de embarazo, se aplican a este régimen de combinación. Consulte la información de prescripción de la ribavirina para ver una lista completa de las advertencias y precauciones para la ribavirina.

### 5.4 Riesgo de reacciones adversas o efecto terapéutico reducido debido a interacciones farmacológicas

El uso concomitante de VIEKIRA PAK y ciertos fármacos puede dar lugar a interacciones farmacológicas conocidas o posiblemente significativas, algunas de las cuales pueden provocar:

- Pérdida del efecto terapéutico de VIEKIRA PAK y posible desarrollo de resistencia.
- Posibles reacciones adversas clínicamente significativas por mayores exposiciones de fármacos concomitantes o componentes de VIEKIRA PAK.

Consulte la Tabla 5 para conocer los pasos para prevenir o manejar estas interacciones farmacológicas significativas posibles y conocidas, incluidas las recomendaciones de dosificación (consulte *Interacciones farmacológicas [7]*). Considere la posibilidad de que se produzcan interacciones farmacológicas antes y durante la terapia con VIEKIRA PAK, revise los medicamentos concomitantes durante la terapia con VIEKIRA PAK, y controle para detectar reacciones adversas asociadas con los fármacos concomitantes (consulte *Contraindicaciones [4] e Interacciones farmacológicas [7]*).

### 5.5 Riesgo de resistencia al fármaco inhibidor de la proteasa del VIH-1 en pacientes coinfectados por VHC/VIH-1

El componente ritonavir de VIEKIRA PAK es también un inhibidor de la proteasa del VIH-1 y puede elegirse para sustituciones asociadas con la resistencia al inhibidor de la proteasa del VIH-1. Todos los pacientes coinfectados por VHC/VIH-1 tratados con VIEKIRA PAK deben recibir también un régimen antirretroviral supresor para reducir el riesgo de resistencia al fármaco inhibidor de la proteasa del VIH-1.

## 6 REACCIONES ADVERSAS

Si VIEKIRA PAK se administra con ribavirina (RBV), consulte la información de prescripción de la ribavirina para ver una lista de las reacciones adversas asociadas con la ribavirina.

La siguiente reacción adversa se describe a continuación y en otras partes del prospecto:

- Riesgo de descompensación hepática e insuficiencia hepática en pacientes con cirrosis (consulte *Advertencias y precauciones [5.1]*)
- Aumento del riesgo de elevaciones de la ALT (consulte *Advertencias y precauciones [5.2]*)

### 6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones que varían ampliamente, no es posible comparar directamente las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de VIEKIRA PAK con las tasas en ensayos clínicos de otro fármaco, y podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica.

La evaluación de la seguridad se basó en los datos de siete ensayos clínicos en los que participaron más de 2,000 sujetos que recibieron VIEKIRA PAK con o sin ribavirina durante 12 o 24 semanas.

#### VIEKIRA PAK con ribavirina en ensayos controlados con placebo

Se evaluó la seguridad de VIEKIRA PAK™ (tabletas de ombitasvir, paritaprevir y ritonavir; tabletas de dasabuvir) en combinación con ribavirina en 770 sujetos con una infección crónica por el genotipo 1 (GT1) del VHC en dos ensayos controlados con placebo (SAPPHIRE-I y II) (consulte *Estudios clínicos [14.1, 14.2]*). Las reacciones adversas que se produjeron con más frecuencia en los sujetos tratados con VIEKIRA PAK en combinación con ribavirina en comparación con placebo fueron fatiga, náuseas, prurito, otras reacciones cutáneas, insomnio y astenia (consulte la Tabla 3). La mayoría de las reacciones adversas fueron de gravedad leve. El 2 % de los sujetos experimentaron un evento adverso grave (serious adverse event, SAE). La proporción de sujetos que interrumpieron de forma permanente el tratamiento debido a las reacciones adversas fue menor al 1 %.

**Tabla 3. Reacciones adversas con una frecuencia mayor informada  $\geq 5\%$  en sujetos con infección crónica por el GT1 del VHC tratada con VIEKIRA PAK en combinación con ribavirina en comparación con placebo durante 12 semanas**

	SAPPHIRE-I y -II	
	VIEKIRA PAK + RBV 12 semanas N = 770 %	Placebo 12 semanas N = 255 %
Fatiga	34	26
Náuseas	22	15
Prurito*	18	7
Reacciones cutáneas <sup>§</sup>	16	9
Insomnio	14	8
Astenia	14	7

\*El término agrupado "prurito" incluyó los términos preferidos prurito y prurito generalizado.

<sup>§</sup>Términos agrupados: erupción, eritema, eczema, erupción maculopapular, erupción macular, dermatitis, erupción papular, exfoliación cutánea, erupción prurítica, erupción eritematosa, erupción generalizada, dermatitis alérgica, dermatitis de contacto, erupción exfoliativa, reacción de fotosensibilidad, psoriasis, reacción cutánea, úlcera y urticaria.

**VIEKIRA PAK con y sin ribavirina en ensayos de régimen controlado**

Se evaluó VIEKIRA PAK con y sin ribavirina en 401 y 509 sujetos con infección crónica por el VHC, respectivamente, en tres ensayos clínicos (PEARL-II, PEARL-III y PEARL-IV) (consulte *Estudios clínicos* [14.1, 14.2]). El prurito, las náuseas, el insomnio y la astenia se identificaron como eventos adversos que se produjeron con más frecuencia en los sujetos tratados con VIEKIRA PAK en combinación con ribavirina (consulte la Tabla 4). La mayoría de los eventos adversos fueron de gravedad leve a moderada. La proporción de los sujetos que interrumpieron permanentemente el tratamiento debido a los eventos adversos fue menor al 1 % para VIEKIRA PAK en combinación con ribavirina y para VIEKIRA PAK solo.

**Tabla 4. Reacciones adversas con una frecuencia mayor informada  $\geq 5\%$  en sujetos con infección crónica por el GT1 del VHC tratada con VIEKIRA PAK en combinación con ribavirina en comparación con VIEKIRA PAK durante 12 semanas**

	PEARL-II, -III y -IV	
	VIEKIRA PAK + RBV 12 semanas N = 401 %	VIEKIRA PAK 12 semanas N = 509 %
Náuseas	16	8
Prurito*	13	7
Insomnio	12	5
Astenia	9	4

\*El término agrupado "prurito" incluyó los términos preferidos prurito y prurito generalizado.

**VIEKIRA PAK con ribavirina en sujetos infectados con el GT1 con cirrosis compensada**

Se evaluó VIEKIRA PAK con ribavirina en 380 sujetos con infección de genotipo 1 y cirrosis compensada que se trataron con VIEKIRA PAK y ribavirina durante 12 (n = 208) o 24 (n = 172) semanas (TURQUOISE-II) (consulte *Estudios clínicos* [14.1, 14.3]). El tipo y la intensidad de los eventos adversos en sujetos con cirrosis compensada fueron comparables con sujetos sin cirrosis en otros ensayos de fase 3. La fatiga, las reacciones cutáneas y la disnea se produjeron con al menos un 5 % más de frecuencia en los sujetos tratados durante 24 semanas. La mayoría de los eventos adversos se produjeron durante las primeras 12 semanas de dosificación en ambos grupos de tratamiento. La mayoría de los eventos adversos fue de gravedad leve a moderada. La proporción de sujetos tratados con VIEKIRA PAK durante 12 y 24 semanas con SAE fue del 6 % y 5 %, respectivamente, y el 2 % de los sujetos interrumpió de forma permanente el tratamiento debido a eventos adversos de cada grupo de tratamiento.

**VIEKIRA PAK sin ribavirina en sujetos infectados con el GT1b con cirrosis compensada**

Se evaluó VIEKIRA PAK sin ribavirina durante 12 semanas en 60 sujetos con infección del genotipo 1b y cirrosis compensada (TURQUOISE-III) (consulte *Estudios clínicos* [14.1, 14.3]). El tipo y la intensidad de los eventos adversos, así como las anomalías de laboratorio en sujetos infectados con el genotipo 1b con cirrosis compensada fueron comparables con sujetos en otros ensayos sin ribavirina.

**Reacciones cutáneas**

En PEARL-II, -III y -IV, el 7 % de los sujetos que recibieron VIEKIRA PAK solo y el 10 % de los que recibieron VIEKIRA PAK con ribavirina informaron eventos relacionados con erupciones. En SAPPHIRE-I y -II, el 16 % de los sujetos que recibieron VIEKIRA PAK con ribavirina y el 9 % de los sujetos que recibieron

placebo informaron reacciones cutáneas. En TURQUOISE-II, el 18 % y el 24 % de los sujetos que recibieron VIEKIRA PAK con ribavirina durante 12 o 24 semanas informaron reacciones cutáneas. La mayoría de estos eventos se clasificaron con gravedad leve. No hubo eventos graves ni reacciones cutáneas intensas, tal como síndrome de Stevens Johnson (Stevens Johnson Syndrome, SJS), necrólisis epidérmica tóxica (TEN), eritema multiforme (EM) o erupción por el fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS).

**Anormalidades de laboratorio**

**Elevaciones de la ALT sérica**

Aproximadamente 1 % de los sujetos tratados con VIEKIRA PAK experimentaron niveles de ALT sérica posteriores al inicio de más de 5 veces el límite superior de lo normal (ULN) después de iniciar el tratamiento. La incidencia aumentó al 25 % (4/16) entre las mujeres que tomaban un medicamento concomitante con etinilestradiol (consulte *Contraindicaciones* [4] y *Advertencias y precauciones* [5.2]). La incidencia de las elevaciones de la ALT clínicamente relevantes entre las mujeres que usaban estrógenos distintos al etinilestradiol, tales como estradiol y estrógenos conjugados empleados en terapia de reemplazo hormonal, fue del 3 % (2/59).

Las elevaciones de la ALT fueron normalmente asintomáticas, ocurrieron por lo general durante las primeras 4 semanas de tratamiento (tiempo medio de 20 días, rango de 8 a 57 días), y la mayoría se resolvió con la terapia continuada. La mayoría de estas elevaciones de la ALT se evaluaron como lesiones hepáticas relacionadas con el fármaco. Las elevaciones de la ALT en general no se asociaron con elevaciones de la bilirrubina. La cirrosis no fue un factor de riesgo para la ALT elevada (consulte *Advertencias y precauciones* [5.2]).

**Elevaciones de la bilirrubina sérica**

Se observaron elevaciones de la bilirrubina posteriores al inicio de al menos 2 veces el ULN en el 15 % de los sujetos que recibieron VIEKIRA PAK con ribavirina en comparación con el 2 % de aquellos que recibieron VIEKIRA PAK solo. Estos aumentos de la bilirrubina fueron predominantemente indirectos y estuvieron relacionados con la inhibición de los transportadores de la bilirrubina OATP1B1/1B3 mediante hemólisis inducida por paritaprevir y ribavirina. Las elevaciones de la bilirrubina ocurrieron después del inicio del tratamiento, con un pico en la Semana 1 del estudio, y generalmente se resolvieron con la terapia continuada. Las elevaciones de la bilirrubina no estuvieron asociadas con las elevaciones de la ALT sérica.

**Anemia/disminución de la hemoglobina**

En todos los estudios de fase 3, el cambio medio desde el inicio en los niveles de hemoglobina en los sujetos tratados con VIEKIRA PAK en combinación con ribavirina fue -2.4 g/dl, y el cambio medio en los sujetos tratados con VIEKIRA PAK solo fue -0.5 g/dl. Las disminuciones de los niveles de hemoglobina se produjeron temprano en el tratamiento (Semana 1 a 2) con más reducciones hasta la Semana 3. Los valores de hemoglobina permanecieron bajos durante el resto del tratamiento y volvieron a los niveles iniciales alrededor de la Semana 4 posterior al tratamiento. Menos del 1 % de los sujetos tratados con VIEKIRA PAK con ribavirina tuvieron disminuciones de los niveles de hemoglobina a menos de 8.0 g/dl durante el tratamiento. El 7 % de los sujetos tratados con VIEKIRA PAK en combinación con ribavirina se sometieron a una reducción de dosis de ribavirina debido a una disminución de los niveles de hemoglobina; tres sujetos recibieron una transfusión de sangre y cinco requirieron eritropoyetina. Un paciente interrumpió la terapia debido a la anemia. Ningún sujeto tratado con VIEKIRA PAK solo tuvo un nivel de hemoglobina inferior a 10 g/dl.

**VIEKIRA PAK en sujetos coinfectados por VHC/VIH-1**

Se evaluó VIEKIRA PAK con ribavirina en 63 sujetos con coinfección por VHC/VIH-1 que recibían una terapia antirretroviral estable. Los eventos adversos más frecuentes que se produjeron en al menos el 10 % de los sujetos fueron fatiga (48 %), insomnio (19 %), náuseas (17 %), dolor de cabeza (16 %), prurito (13 %), tos (11 %), irritabilidad (10 %) e ictericia ocular (10 %).

Se produjeron elevaciones de la bilirrubina total mayores a 2 veces el ULN (mayormente indirectas) en 34 (54 %) sujetos. Quince de estos sujetos también recibieron atazanavir al momento de la elevación de la bilirrubina y nueve también tuvieron eventos adversos de ictericia ocular, ictericia o hiperbilirrubinemia. Ninguno de los sujetos con hiperbilirrubinemia tuvo elevaciones concomitantes de las aminotransferasas (consulte *Advertencias y precauciones* [5.5], *Reacciones adversas* [6.1] y *Estudios clínicos* [14.6]). Ningún sujeto experimentó una elevación de la ALT de grado 3.

Siete sujetos (11 %) tuvieron al menos un valor de hemoglobina posterior al inicio de menos de 10 g/dl, y en seis de estos sujetos se modificó la dosis de ribavirina; ningún sujeto de esta pequeña cohorte recibió una transfusión de sangre o eritropoyetina.

Se observaron disminuciones medias de los recuentos de células T CD4+ de 47 células/mm<sup>3</sup> y 62 células/mm<sup>3</sup> al final de 12 y 24 semanas de tratamiento, respectivamente, y la mayoría volvieron a los niveles iniciales posteriores al tratamiento. Dos sujetos tuvieron una disminución de los recuentos de células T CD4+ a menos de 200 células/mm<sup>3</sup> durante el tratamiento sin una disminución del CD4%. Ningún sujeto experimentó una infección oportunista relacionada con el SIDA.

**VIEKIRA PAK en receptores de trasplante de hígado seleccionados**

Se evaluó VIEKIRA PAK con ribavirina en 34 sujetos con una infección recurrente por el VHC después de un trasplante de hígado. Los eventos adversos que se produjeron en más del 20 % de los sujetos incluyeron fatiga (50 %), dolor de cabeza (44 %), tos (32 %), diarrea (26 %), insomnio (26 %), astenia (24 %), náuseas (24 %), espasmos musculares (21 %) y erupción (21 %). Diez sujetos (29 %) tuvieron al menos un valor de hemoglobina posterior al inicio de menos de 10 g/dl. A diez sujetos se les

modificó la dosis de ribavirina debido a una disminución de la hemoglobina, y al 3 % (1/34) se le interrumpió la ribavirina. Cinco sujetos recibieron eritropoyetina, y todos ellos habían iniciado el tratamiento con ribavirina con una dosis inicial de 1,000 a 1,200 mg al día. Ningún sujeto recibió una transfusión de sangre (*consulte Estudios clínicos [14.5]*).

## 6.2 Reacciones adversas posteriores a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de VIEKIRA PAK posterior a la aprobación. Debido a que estas reacciones fueron informadas voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de modo confiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

**Trastornos del sistema inmunitario:** reacciones de hipersensibilidad (incluyendo angioedema).

**Trastornos hepatobiliares:** descompensación hepática, insuficiencia hepática (*consulte Advertencias y precauciones [5.1]*).

## 7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

### 7.1 Potencial de VIEKIRA PAK para afectar a otros fármacos

Ombitasvir, paritaprevir y dasabuvir son inhibidores de la UGT1A1, y ritonavir es un inhibidor del CYP3A4. Paritaprevir es un inhibidor del OATP1B1 y del OATP1B3 y paritaprevir, ritonavir y dasabuvir son inhibidores de la proteína de resistencia al cáncer de mama (breast cancer resistance protein, BCRP). La administración conjunta de VIEKIRA PAK con fármacos que sean sustratos de CYP3A, UGT1A1, BCRP, OATP1B1 u OATP1B3 puede aumentar las concentraciones en plasma de tales fármacos (*consulte Contraindicaciones [4], Advertencias y precauciones [5.4] y Farmacología clínica [12.3]*).

### 7.2 Potencial de otros fármacos para afectar a uno o más componentes de VIEKIRA PAK

El paritaprevir y el ritonavir son metabolizados principalmente por las enzimas CYP3A. La administración conjunta de VIEKIRA PAK con fuertes inhibidores de la CYP3A puede aumentar las concentraciones de paritaprevir y ritonavir. El dasabuvir es metabolizado principalmente por las enzimas CYP2C8. La administración conjunta de VIEKIRA PAK con fármacos que inhiben la CYP2C8 puede aumentar las concentraciones plasmáticas del dasabuvir. El ombitasvir se metaboliza principalmente mediante hidrólisis de amidas, mientras que las enzimas CYP juegan un papel menor en su metabolismo. Ombitasvir, paritaprevir, dasabuvir y ritonavir son sustratos de la P-gp. Ombitasvir, paritaprevir y dasabuvir son sustratos de la BCRP. Paritaprevir es un sustrato del OATP1B1 y del OATP1B3. La inhibición de la P-gp, la BCRP, el OATP1B1 o el OATP1B3 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los diversos componentes de VIEKIRA PAK.

### 7.3 Interacciones establecidas y otras interacciones farmacológicas posibles

Si se ajusta la dosis de los medicamentos concomitantes debido al tratamiento con VIEKIRA PAK, las dosis deben volver a ajustarse después de finalizar la administración de VIEKIRA PAK. No se requiere de un ajuste de la dosis para VIEKIRA PAK.

La Tabla 5 explica el efecto de la administración conjunta de VIEKIRA PAK en las concentraciones de fármacos concomitantes y el efecto de los fármacos concomitantes en los diversos componentes de VIEKIRA PAK. Consulte *Contraindicaciones (4)* para conocer los fármacos contraindicados con VIEKIRA PAK. Consulte la información de prescripción del ritonavir para conocer otras interacciones farmacológicas posiblemente significativas con el ritonavir.

**Tabla 5. Interacciones farmacológicas establecidas en función de ensayos de interacción farmacológica**

Clase de fármaco concomitante: Nombre del fármaco	Efecto en la concentración	Comentarios clínicos
<b>BLOQUEADORES DE RECEPTORES DE LA ANGIOTENSINA, por ejemplo:</b>		
valsartan* losartan* candesartan*	↑ bloqueadores del receptor de angiotensina	Reduzca la dosis de los bloqueadores de receptores de la angiotensina y controle a los pacientes para detectar signos y síntomas de hipotensión y/o agravamiento de la función renal. Si se producen tales eventos, plantéese una mayor reducción de la dosis del bloqueador de receptores de la angiotensina o cambiar a una opción alternativa del bloqueador.
<b>ANTIARRÍTMICOS</b>		
amiodarona*, bepridil*, disopiramide*, flecainida*, lidocaína (sistémica)*, mexiletina*, propafenona*, quinidina*	↑ antiarrítmicos	Se recomienda el control de la concentración terapéutica (si se encuentra disponible) para los antiarrítmicos cuando se administran conjuntamente con VIEKIRA PAK.

(continuación)

**Tabla 5. continuación**

Clase de fármaco concomitante: Nombre del fármaco	Efecto en la concentración	Comentarios clínicos
<b>FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS</b>		
metformina	↔ metformina	Monitoreo de signos de aparición de acidosis láctica, como dificultades respiratorias, somnolencia, malestar abdominal no específico o agravamiento de la función renal. No se recomienda el uso de metformina concomitante en pacientes con insuficiencia renal o deterioro hepático. Consulte la información de prescripción de metformina para obtener más orientación.
<b>ANTIMICÓTICOS</b>		
ketoconazol	↑ ketoconazol	Cuando VIEKIRA PAK se administra conjuntamente con ketoconazol, la dosis diaria máxima de ketoconazol debe limitarse a 200 mg por día.
voriconazol*	↓ voriconazol	No se recomienda la administración conjunta de VIEKIRA PAK con voriconazol a menos que una evaluación del cociente beneficio/riesgo justifique su uso.
<b>ANTIPIESICÓTICOS</b>		
quetiapina*	↑ quetiapina	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inicio del tratamiento de VIEKIRA PAK en pacientes que reciben quetiapina: considere una terapia anti-VHC alternativa para evitar aumentos en la exposición a la quetiapina. Si es necesaria la administración conjunta, reduzca la dosis de quetiapina a 1/6 de la dosis actual y controle para detectar si hay reacciones adversas asociadas con la quetiapina. Consulte la información de prescripción de la quetiapina para conocer las recomendaciones sobre el control de las reacciones adversas.</li> <li>Inicio de quetiapina en pacientes que reciben VIEKIRA PAK: consulte la información de prescripción de la quetiapina para conocer la dosis inicial y el ajuste de la dosis de quetiapina.</li> </ul>
<b>BLOQUEADORES DEL CANAL DE CALCIO</b>		
amlodipina nifedipina* diltiazem* verapamil*	↑ bloqueadores del canal de calcio	Reduzca la dosis del bloqueador del canal de calcio. Se debe reducir la dosis de amlodipina en al menos 50 %. Se recomienda el control clínico de los pacientes para detectar edema y/o signos y síntomas de hipotensión. Si se producen tales eventos, plantéese una mayor reducción de la dosis del bloqueador del canal de calcio o cambiar a una opción alternativa del bloqueador.
<b>CORTICOESTEROIDES (INHALADOS/NASALES)</b>		
fluticasona*	↑ fluticasona	El uso concomitante de VIEKIRA PAK con fluticasona inhalada o nasal puede reducir las concentraciones séricas de cortisol. Deben considerarse corticosteroides alternativos, particularmente en el caso del uso prolongado.
<b>DIURÉTICOS</b>		
furosemida	↑ furosemida (C <sub>max</sub> )	Se recomienda el control clínico de los pacientes, y se debe individualizar la terapia en función de la respuesta del paciente.
<b>AGENTES ANTIVIRALES PARA EL VIH</b>		
atazanavir/ritonavir una vez al día	↑ paritaprevir	Cuando se administra conjuntamente con VIEKIRA PAK, atazanavir 300 mg (sin ritonavir) solo debe administrarse por la mañana.
darunavir/ritonavir	↓ darunavir (C <sub>residual</sub> )	No se recomienda la administración conjunta de VIEKIRA PAK con darunavir/ritonavir.
lopinavir/ritonavir	↑ paritaprevir	No se recomienda la administración conjunta de VIEKIRA PAK con lopinavir/ritonavir.
rilpivirina	↑ rilpivirina	No se recomienda la administración conjunta de VIEKIRA PAK con rilpivirina una vez al día debido al potencial de prolongación del intervalo del QT con concentraciones más elevadas de rilpivirina.
<b>INHIBIDORES DE LA HMG CoA REDUCTASA</b>		
rosuvastatina	↑ rosuvastatina	Cuando VIEKIRA PAK se administra conjuntamente con rosuvastatina, la dosis de rosuvastatina no debe exceder los 10 mg por día.
pravastatina	↑ pravastatina	Cuando VIEKIRA PAK se administra conjuntamente con pravastatina, la dosis de pravastatina no debe exceder los 40 mg por día.

(continuación)

**Tabla 5.** continuación

Clase de fármaco concomitante: Nombre del fármaco	Efecto en la concentración	Comentarios clínicos
<b>INMUNOSUPRESORES</b>		
ciclosporina	↑ ciclosporina	Cuando se inicia la terapia con VIEKIRA PAK, reduzca la dosis de ciclosporina a 1/5 de la dosis de ciclosporina actual del paciente. Mida las concentraciones de ciclosporina en sangre para determinar posteriores modificaciones de la dosis. Una vez finalizada la terapia con VIEKIRA PAK, el tiempo adecuado para reanudar la dosis de ciclosporina previa a VIEKIRA PAK debe determinarse en función de la evaluación de las concentraciones de ciclosporina en sangre. Se recomienda una evaluación frecuente de la función renal y los efectos secundarios relacionados con la ciclosporina.
tacrolimús	↑ tacrolimús	Cuando se inicia la terapia con VIEKIRA PAK, la dosis de tacrolimús debe reducirse. No administre tacrolimús el día de inicio del tratamiento con VIEKIRA PAK. A partir del día siguiente al inicio del tratamiento con VIEKIRA PAK, reinicie el tacrolimús a una dosis reducida en función de las concentraciones de tacrolimús en sangre. La dosificación típica de tacrolimús es de 0.5 mg cada 7 días. Mida las concentraciones de tacrolimús en sangre y ajuste la dosis o la frecuencia de dosificación para determinar posteriores modificaciones de la dosis. Una vez finalizada la terapia con VIEKIRA PAK, el tiempo adecuado para reanudar la dosis de tacrolimús previa a VIEKIRA PAK debe determinarse en función de la evaluación de las concentraciones de tacrolimús en sangre. Se recomienda una evaluación frecuente de la función renal y los efectos secundarios relacionados con el tacrolimús.
<b>AGONISTA ADRENORRECEPTOR BETA DE LARGA DURACIÓN</b>		
salmeterol*	↑ salmeterol	No se recomienda la administración concurrente de VIEKIRA PAK y salmeterol. La combinación puede provocar un mayor riesgo de eventos adversos cardiovasculares asociados con el salmeterol, incluidas la prolongación del intervalo QT, palpitaciones y taquicardia sinusal.
<b>RELAJANTES MUSCULARES</b>		
carisoprodol	↑ carisoprodol ↔ meprobamato (metabolito de carisoprodol)	Aumente la dosis si estuviera clínicamente indicado.
ciclobenzaprina	↓ ciclobenzaprina ↓ norciclobenzaprina (metabolito de ciclobenzaprina)	Aumente la dosis si estuviera clínicamente indicado.
<b>ANALGÉSICOS NARCÓTICOS</b>		
buprenorfina/naloxona	↑ buprenorfina ↑ norbuprenorfina (metabolito de buprenorfina)	Debe controlarse de cerca a los pacientes con respecto a la sedación y los efectos cognitivos.
acetaminofén/hidrocodona	↑ hidrocodona ↔ acetaminofén	Reduzca la dosis de hidrocodona un 50 % y monitoree a los pacientes para detectar depresión respiratoria y sedación en intervalos frecuentes. Al finalizar la terapia de VIEKIRA PAK, ajuste la dosis de hidrocodona y monitoree para detectar signos de abstinencia de opiáceos.
<b>INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES</b>		
omeprazol	↓ omeprazol	Controle a los pacientes para detectar una disminución de la eficacia del omeprazol. Considere aumentar la dosis de omeprazol en los pacientes cuyos síntomas no están bien controlados; evite usar más de 40 mg diarios de omeprazol.
<b>SEDANTES/HIPNÓTICOS</b>		
alprazolam	↑ alprazolam	Se recomienda el control clínico de los pacientes. Se puede considerar una reducción en la dosis de alprazolam según la respuesta clínica.

(continuación)

**Tabla 5.** continuación

Clase de fármaco concomitante: Nombre del fármaco	Efecto en la concentración	Comentarios clínicos
<b>SEDANTES/HIPNÓTICOS</b> continuación		
diazepam	↓ diazepam ↓ nordiazepam (metabolito de diazepam)	Aumente la dosis si estuviera clínicamente indicado.
<p>Consulte <i>Farmacología clínica</i>, Tablas 8 y 9.</p> <p>La dirección de la flecha indica la dirección del cambio en las exposiciones (C<sub>máx</sub> y AUC) (↑ = aumento de más del 20 %, ↓ = disminución de más del 20 %, ↔ = sin cambio o cambio menor que el 20 %).</p> <p>*No se ha estudiado.</p>		

#### 7.4 Fármacos sin interacciones clínicamente significativas con VIEKIRA PAK

No se recomienda ningún ajuste de la dosis cuando VIEKIRA PAK se administra conjuntamente con los siguientes medicamentos: abacavir, dolutegravir, digoxina, duloxetina, emtricitabina/fumarato de disoproxilo de tenofovir, escitalopram, lamivudina, metadona, anticonceptivos con progestina únicamente, raltegravir, sofosbuvir, sulfametoxazol, trimetoprim, warfarina y zolpidem.

### 8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

#### 8.1 Embarazo

##### Resumen de riesgos

Si VIEKIRA PAK se administra con ribavirina, el régimen de combinación está contraindicado en mujeres embarazadas y en hombres cuyas parejas femeninas están embarazadas. Consulte la información de prescripción de la ribavirina para obtener más información sobre su uso en el embarazo.

No se encuentran disponibles datos adecuados sobre seres humanos para establecer si VIEKIRA PAK supone un riesgo para el resultado del embarazo. En estudios sobre reproducción en animales, no se observaron efectos adversos en el desarrollo cuando se administraron los componentes de VIEKIRA PAK de manera separada durante la organogénesis y la lactancia. Durante la organogénesis, las exposiciones fueron de hasta 28 y 4 veces (ratones y conejos, respectivamente; ombitasvir), 8 y 98 veces (ratones y ratas, respectivamente; paritaprevir, ritonavir) y 24 y 6 veces (ratas y conejos, respectivamente; dasabuvir) las exposiciones en la dosis clínica recomendada de VIEKIRA PAK. En estudios de desarrollo pre/postnatal de roedores, las exposiciones sistémicas maternas (AUC) al ombitasvir, paritaprevir y dasabuvir fueron de aproximadamente 25, 17 y 44 veces, respectivamente la exposición en seres humanos en la dosis clínica recomendada (consulte Datos).

Se desconoce el riesgo de fondo de defectos congénitos importantes y aborto espontáneo para la población indicada. En la población general de EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos importantes y de aborto espontáneo de embarazos clínicamente reconocidos es de 2 % a 4 % y de 15 % a 20 %, respectivamente.

##### Datos

##### Datos en animales

##### Ombitasvir

El ombitasvir se administró por vía oral a ratones (0, 15, 50 o 150 mg/kg/día) y conejas embarazadas (0, 10 o 60 mg/kg/día) durante el período de organogénesis (en los días de gestación [gestation days, GD] 6 a 15, y GD 7 a 19, respectivamente). No se observaron efectos embriofetales relacionados con el ombitasvir (malformaciones o toxicidad fetal) en ningún nivel de dosis en cualquier especie. Las exposiciones sistémicas en las dosis más elevadas fueron 28 veces superiores (ratones) y 4 veces superiores (conejos) a las exposiciones en seres humanos en la dosis clínica recomendada.

En un estudio de desarrollo pre y postnatal en ratones, se administró ombitasvir por vía oral en dosis de 0, 10, 40 o 200 mg/kg/día desde el GD 6 al día de lactancia 20. No se observaron efectos relacionados con ombitasvir en exposiciones maternas 25 veces superiores a las exposiciones en seres humanos en la dosis clínica recomendada.

Los metabolitos humanos más importantes del ombitasvir, M29 y M36, se analizaron en ratones embarazadas durante el período de organogénesis del GD 6 al 15. M29 se administró por vía oral en dosis de 0, 1, 2.5 o 4.5 mg/kg/día. M36 se administró por vía oral en dosis de 1.5, 3 o 6 mg/kg/día. En ambos casos, no se observaron efectos embriofetales relacionados con el tratamiento (malformaciones o toxicidad fetal) en ningún nivel de dosis. Las dosis más altas produjeron exposiciones aproximadamente 26 veces las exposiciones en seres humanos a la dosis clínica recomendada.

##### Paritaprevir/ritonavir

Se administró paritaprevir/ritonavir por vía oral a ratas (0/0, 30/15, 100/15, 450/45 mg/kg/día) y ratones embarazadas (0/0, 30/30, 100/30 o 300/30 mg/kg/día) durante el período de organogénesis (en GD 6 a 17 y GD 6 a 15, respectivamente). No se observaron efectos embriofetales relacionados con el artículo de prueba (malformaciones o toxicidad fetal) en ningún nivel de dosis en cualquier especie. La exposición sistémica más elevada de paritaprevir fue 8 veces superior (ratas) y 98 veces superior (ratones) a las exposiciones en seres humanos en la dosis clínica recomendada.

En un estudio de desarrollo pre y postnatal en ratas, se administró paritaprevir/ritonavir por vía oral en dosis de 0/0, 6/30, 30/30 o 300/30 mg/kg/día del GD 7 al día de lactancia 20. No se observaron efectos relacionados con el tratamiento en exposiciones maternas 17 veces superiores a las exposiciones en seres humanos en la dosis clínica recomendada.

#### Dasabuvir

Se administró dasabuvir por vía oral a ratas (0, 60, 300 y 800 mg/kg/día) y conejas preñadas (0, 100, 200 o 400 mg/kg/día) durante el período de organogénesis (en GD 6 a 17 y GD 7 a 20, respectivamente). No se observaron efectos embriofetales relacionados con el artículo de prueba (malformaciones o toxicidad fetal) en ningún nivel de dosis en cualquier especie. La exposición sistémica más elevada de dasabuvir fue 24 veces superior (ratas) y 6 veces superior (conejas) a las exposiciones en seres humanos en la dosis clínica recomendada.

En un estudio de desarrollo pre y postnatal en ratas, se administró dasabuvir por vía oral en dosis de 0, 50, 200 o 800 mg/kg/día desde el GD 7 al día de lactancia 21. No se observaron efectos relacionados con el tratamiento en exposiciones maternas 44 veces superiores a las exposiciones en seres humanos en la dosis clínica recomendada.

## 8.2 Lactancia

### Resumen de riesgo

Se desconoce si VIEKIRA PAK y sus metabolitos están presentes en la leche materna humana, afectan la producción de leche humana o tienen efectos en los bebés lactantes. Ombitasvir, paritaprevir y su producto de hidrólisis M13 sin modificaciones y dasabuvir fueron los componentes predominantes observados en la leche de las ratas lactantes, sin efecto en las crías amamantadas (*consulte Datos*).

Los beneficios de desarrollo y salud de amamantar deben considerarse junto con la necesidad clínica de la madre de VIEKIRA PAK y cualquier posible efecto adverso de VIEKIRA PAK o de la enfermedad materna subyacente en el niño amamantado.

Si VIEKIRA PAK se administra con ribavirina, la información de las madres lactantes para ribavirina también se aplica a este régimen de combinación. Consulte la información de prescripción de la ribavirina para obtener más información sobre su uso en la lactancia.

### Datos

#### Datos en animales

##### Ombitasvir

No se observaron efectos de ombitasvir en el crecimiento y el desarrollo postnatal en crías lactantes en la dosis más elevada analizada (200 mg/kg/día) en ratones. La exposición sistémica materna (AUC) al ombitasvir fue aproximadamente 25 veces la exposición en seres humanos en la dosis clínica recomendada. Si bien no se midió directamente, probablemente el ombitasvir se encontraba presente en la leche de los ratones lactantes en este estudio, dado que se observó exposición sistémica en crías lactantes en el día postnatal 21 (aproximadamente el 16 % de la exposición materna).

Cuando se administró ombitasvir a ratas lactantes (5 mg/kg en el día 10 a 11 postparto), la exposición de la leche (AUC) fue 4 veces superior a aquella del plasma, donde el fármaco original sin cambios (91 %) representa la mayoría de material relacionado con el fármaco en la leche.

##### Paritaprevir/ritonavir

No se observaron efectos de paritaprevir/ritonavir en el crecimiento y el desarrollo postnatal en crías lactantes en la dosis más elevada analizada (300/30 mg/kg/día) en ratas. La exposición sistémica materna (AUC) al paritaprevir fue aproximadamente 17 veces la exposición en seres humanos en la dosis clínica recomendada. Si bien no se midió directamente, probablemente el paritaprevir se encontraba presente en la leche de las ratas lactantes en la dosis elevada en este estudio, dado que se observó exposición sistémica en crías lactantes en el día postnatal 15 (aproximadamente el 0.3 % de la exposición materna).

Cuando se administró paritaprevir/ritonavir a ratas lactantes (30/15 mg/kg en el día 10 a 11 postparto), la exposición de la leche (AUC) fue la mitad respecto del plasma, donde el producto de hidrólisis M13 (84 %) y el fármaco original sin cambios (16 %) representa todo el material relacionado con el paritaprevir en la leche.

##### Dasabuvir

No se observaron efectos de dasabuvir en el crecimiento y el desarrollo postnatal en crías lactantes en la dosis más elevada analizada (800 mg/kg/día) en ratas. La exposición sistémica materna (AUC) al dasabuvir fue aproximadamente 44 veces la exposición en seres humanos en la dosis clínica recomendada. Si bien no se midió directamente, probablemente el dasabuvir se encontraba presente en la leche de las ratas lactantes en este estudio, dado que se observó exposición sistémica en crías lactantes en el día postnatal 14 (aproximadamente el 14 % de la exposición materna).

Cuando se administró dasabuvir a ratas lactantes (5 mg/kg en el día 10 a 11 postparto), la exposición de la leche (AUC) fue 2 veces superior a aquella del plasma, donde el fármaco original sin cambios (78 %) representa la mayoría de material relacionado con el fármaco en la leche.

## 8.3 Mujeres y hombres de potencial reproductivo

Si VIEKIRA PAK™ (tabletas de ombitasvir, paritaprevir y ritonavir; tabletas de dasabuvir) se administra con ribavirina, la información correspondiente a esta respecto del análisis del embarazo, la anticoncepción y la infertilidad también se aplica al régimen de combinación. Consulte la información de prescripción de ribavirina para obtener información adicional.

## 8.4 Uso pediátrico

No se estableció la seguridad y efectividad de VIEKIRA PAK en pacientes pediátricos menores de 18 años.

## 8.5 Uso geriátrico

No se justifica ningún ajuste de la dosis de VIEKIRA PAK en pacientes geriátricos. Del número total de sujetos que participaron en los estudios clínicos con VIEKIRA PAK, el 8.5 % (174/2053) era mayor de 65 años de edad. No se observaron diferencias generales en la seguridad ni en la efectividad en estos sujetos en comparación con sujetos más jóvenes, y otras experiencias clínicas informadas no han identificado diferencias en las respuestas entre los sujetos ancianos y más jóvenes, pero no puede descartarse la posibilidad de una mayor sensibilidad en algunas personas mayores.

## 8.6 Deterioro hepático

No se requiere de un ajuste de la dosis de VIEKIRA PAK en pacientes con deterioro hepático leve (categoría A de Child-Pugh). VIEKIRA PAK está contraindicado en pacientes con deterioro hepático moderado a grave (categorías B y C de Child-Pugh) (*consulte Contraindicaciones [4], Advertencias y precauciones [5.1] y Farmacología clínica [12.3]*).

## 8.7 Deterioro renal

No se requiere de un ajuste de la dosis de VIEKIRA PAK en pacientes con deterioro renal leve, moderado o grave, lo que incluye a aquellos que se encuentren en diálisis. Para los pacientes que requieren de ribavirina, consulte la información de prescripción de la ribavirina para obtener información con respecto al uso en pacientes con deterioro renal (*consulte Farmacología clínica [12.3]*).

## 10 SOBREDOSIS

En caso de sobredosis, se recomienda que se controle al paciente para detectar signos o síntomas de reacciones adversas y que se inicie inmediatamente el tratamiento apropiado para los síntomas.

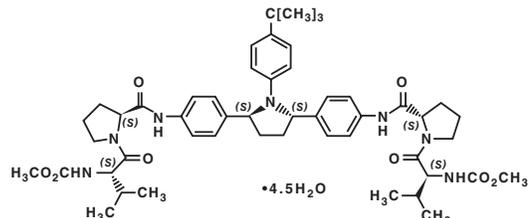
## 11 DESCRIPCIÓN

VIEKIRA PAK son tabletas de combinación de dosis fija de ombitasvir, paritaprevir y ritonavir, embaladas conjuntamente con tabletas de dasabuvir.

Una tableta de combinación de dosis fija de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir incluye un inhibidor de la NS5A del virus de la hepatitis C (ombitasvir), un inhibidor de la proteasa NS3/4A del virus de la hepatitis C (paritaprevir) y un inhibidor del CYP3A (ritonavir) que inhibe el metabolismo del paritaprevir mediado por CYP3A, por lo que aumenta la concentración plasmática del paritaprevir. Dasabuvir es un inhibidor no nucleósido de la polimerasa de la palma de la NS5B del virus de la hepatitis C, que se proporciona como tabletas separadas en la presentación combinada. Ambas tabletas son para administrarse por vía oral.

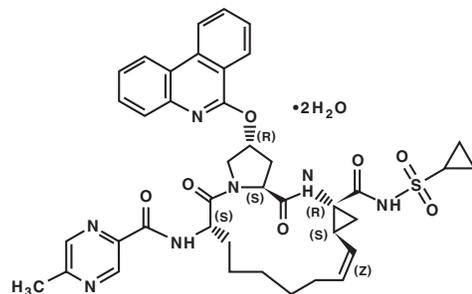
### Ombitasvir

El nombre químico del ombitasvir es dimetil ([(2S,5S)-1-(4-*tert*-butilfenil)pirrolidina-2,5-diil]bis{benzeno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil}(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil])biscarbamato hidrato. La fórmula molecular es C<sub>50</sub>H<sub>67</sub>N<sub>7</sub>O<sub>8</sub>·4.5H<sub>2</sub>O (hidrato) y el peso molecular del principio activo es 975.20 (hidrato). El principio activo es un polvo blanco a amarillo claro a rosa claro, y es prácticamente insoluble en soluciones amortiguadoras acuosas, pero es soluble en etanol. El ombitasvir tiene la siguiente estructura molecular:



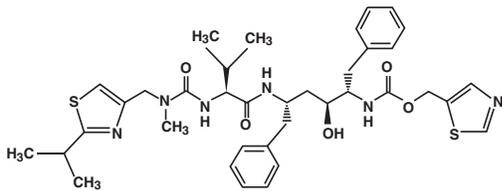
### Paritaprevir

El nombre químico de paritaprevir es (2R,6S,12Z,13aS,14aR,16aS)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-[[[5-metilpirazina-2-il]carbonil]amino]-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,6,7,8,9,10,11,13a,14,15,16,16a-tetradecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4] diazaciclopentadecina-14a(5H)-carboxamida dihidrato. La fórmula molecular es C<sub>40</sub>H<sub>43</sub>N<sub>7</sub>O<sub>7</sub>·2H<sub>2</sub>O (dihidrato) y el peso molecular del principio activo es 801.91 (dihidrato). El principio activo es un polvo blanco a blanquecino con una muy baja solubilidad en agua. El paritaprevir tiene la siguiente estructura molecular:



## Ritonavir

El nombre químico del ritonavir es [5S-(5R\*,8R\*,10R\*,11R\*)]10-hidroxi-2-metil-5-(1-metilet)-1-[2-(1-metilet)-4-tiazolil]-3, 6-dioxo-8,11-bis(fenilmetil)-2,4,7,12-tetraazatridecan-13-ácido oico,5-tiazolilmetil éster. La fórmula molecular es  $C_{37}H_{48}N_6O_5S_2$  y el peso molecular del principio activo es 720.95. El principio activo es un polvo blanco a blanquecino a tostado claro, prácticamente insoluble en agua y libremente soluble en metanol y etanol. El ritonavir tiene la siguiente estructura molecular:

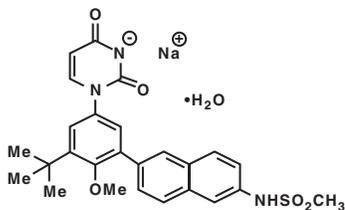


## Tabletas de combinación de dosis fija de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir

Las tabletas recubiertas con película de ombitasvir, paritaprevir y ritonavir son tabletas de liberación inmediata de formulación conjunta. La tableta contiene copovidona, valor K 28, vitamina E polietilenglicol succinato, propilenglicol monolaurato tipo I, sorbitan monolaurato, dióxido de silicio coloidal/sílice anhidra coloidal, estearil fumarato de sodio, alcohol polivinílico, polietilenglicol 3350/macrogol 3350, talco, dióxido de titanio y óxido de hierro rojo. La concentración de la tableta es de 12.5 mg de ombitasvir, 75 mg de paritaprevir, 50 mg de ritonavir.

## Dasabuvir

El nombre químico del dasabuvir es sodio 3-(3-*tert*-butil-4-metoxi-5-{(6-[(metilsulfonil)amino]naftaleno-2-il}fenil)-2,6-dioxo-3, 6-dihidro-2H-pirimidina-1-ida hidrato (1:1:1). La fórmula molecular es  $C_{26}H_{26}N_3O_5S \cdot Na \cdot H_2O$  (sal, hidrato) y el peso molecular del principio activo es 533.57 (sal, hidrato). El principio activo es un polvo blanco a amarillo pálido a rosa, levemente soluble en agua y muy levemente soluble en metanol y alcohol isopropílico. El dasabuvir tiene la siguiente estructura molecular:



El dasabuvir se formula como una tableta de 250 mg, recubierta con película, de liberación inmediata, que contiene celulosa microcristalina (D50-100 um), celulosa microcristalina (D50-50 um), lactosa monohidrato, copovidona, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal/sílice anhidra coloidal, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol 3350/macrogol 3350, talco y óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo y óxido de hierro negro. Cada tableta contiene 270.3 mg de monohidrato de sodio con dasabuvir equivalente a 250 mg de dasabuvir.

## 12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

### 12.1 Mecanismo de acción

VIEKIRA PAK combina tres agentes antivirales del virus de la hepatitis C de acción directa con distintos mecanismos de acción (consulte *Microbiología* [12.4]).

El ritonavir no es activo contra el VHC. El ritonavir es un inhibidor potente del CYP3A que aumenta las concentraciones plasmáticas pico y residual del paritaprevir y la exposición general al fármaco (es decir, el área bajo la curva).

### 12.2 Farmacodinámica

#### Electrofisiología cardíaca

El efecto de una combinación de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir sobre el intervalo QTc fue evaluado en un estudio detallado del QT aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y control activo (moxifloxacina 400 mg), cruzado de 4 vías en 60 sujetos sanos. En concentraciones de aproximadamente 6, 1.8 y 2 veces las concentraciones terapéuticas de paritaprevir, ombitasvir y dasabuvir, la combinación no prolongó el QTc en ninguna medida clínicamente relevante.

### 12.3 Farmacocinética

Las propiedades farmacocinéticas de los componentes de VIEKIRA PAK se indican en la Tabla 6. En función del análisis de farmacocinética de la población, los parámetros farmacocinéticos medianos en estado estacionario de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir en sujetos infectados con el VHC se indican en la Tabla 7.

**Tabla 6. Propiedades farmacocinéticas de los componentes de VIEKIRA PAK**

	Ombitasvir	Paritaprevir	Ritonavir	Dasabuvir
<b>Absorción</b>				
T <sub>máx</sub> (h)	~ 5	~ 4-5	~ 4-5	~ 4
Biodisponibilidad absoluta (%)	48	53	ND	70
Efecto de una comida con contenido graso moderado (en relación con el ayuno) <sup>a</sup>	1.82 (1.61-2.05)	3.11 (2.16-4.46)	1.49 (1.23-1.79)	1.30 (1.08-1.55)
Efecto de una comida con contenido graso alto (en relación con el ayuno) <sup>a</sup>	1.76 (1.56-1.99)	2.80 (1.95-4.02)	1.44 (1.19-1.73)	1.22 (1.01-1.46)
Acumulación <sup>b</sup>	De 0.90 a 1.03 veces	De 1.5 a 2 veces		0.96 veces
<b>Distribución</b>				
% de unión a las proteínas plasmáticas humanas	99.9	97-98.6	>99	>99.5
Relación en sangre y plasma	0.49	0.7	0.6	0.7
Volumen de distribución en estado estacionario (V <sub>ss</sub> ) (L)	173	103	21.5 <sup>c</sup>	149
<b>Metabolismo</b>				
Metabolismo	hidrólisis de amidas seguida de metabolismo oxidativo	CYP3A4 (importante), CYP3A5	CYP3A (importante), CYP2D6	CYP2C8 (importante), CYP3A
<b>Eliminación<sup>d</sup></b>				
Vía más importante de eliminación	excreción biliar	metabolismo	metabolismo	metabolismo
t <sub>1/2</sub> (h) <sup>e</sup>	21-25	5.5	4	5.5-6
% de dosis excretada por las heces <sup>f</sup>	90.2	88	86.4	94.4
% de dosis excretada sin cambios por las heces <sup>f</sup>	87.8	1.1	33.8	26.2
% de dosis excretada por la orina <sup>f</sup>	1.91	8.8	11.3	~ 2
% de dosis excretada sin cambios por la orina <sup>f</sup>	0.03	0.05	3.5	0.03
ND: sin datos disponibles				
a. Los valores hacen referencia a las proporciones medias no en ayunas/en ayunas (90 % de CI) en la exposición sistémica (AUC). Comida con contenido graso moderado de ~600 Kcal, entre 20 y 30 % de calorías de la grasa. Comida con contenido graso alto de ~900 Kcal, 60 % de calorías de la grasa.				
b. Las exposiciones en equilibrio estacionario se alcanzan después de aproximadamente 12 días de dosificación.				
c. Es el volumen de distribución aparente (V/F) para el ritonavir.				
d. El ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir no inhibieron el transportador de anión orgánico (organic anion transporter, OAT1) <i>in vivo</i> y, en función de los datos <i>in vitro</i> , no se espera que inhiban los transportadores del catión orgánico (organic cation transporter, OCT2), los transportadores del anión orgánico (OAT3) ni las proteínas de extrusión de fármacos múltiples y toxinas (multidrug and toxin extrusion, MATE1 y MATE2K) a concentraciones clínicamente relevantes.				
e. Los valores t <sub>1/2</sub> hacen referencia a la semivida media de eliminación.				
f. Dosificación en estudios de equilibrio de masas: administración de una dosis única de [ <sup>14</sup> C]ombitasvir; administración de una dosis única de [ <sup>14</sup> C]paritaprevir conjuntamente con 100 mg de ritonavir; administración de una dosis única de [ <sup>14</sup> C] dasabuvir.				

**Tabla 7. Parámetros farmacocinéticos en estado estacionario de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir luego de la administración por vía oral de VIEKIRA PAK en sujetos infectados con el VHC**

Parámetro farmacocinético <sup>a</sup>	Ombitasvir	Paritaprevir	Ritonavir	Dasabuvir
C <sub>máx</sub> (ng/ml)	68	262	682	667
AUC <sub>tau</sub> (ng*h/ml) <sup>b</sup>	1000	2220	6180	3240

a. Valores medianos informados de acuerdo con el análisis de PK de la población.  
b. AUC<sub>0-24</sub> para ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y AUC<sub>0-12</sub> para dasabuvir.

**Poblaciones específicas**

**Deterioro hepático**

La farmacocinética de dosis única de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir se evaluó en sujetos no infectados por el VHC con deterioro hepático leve (categoría A de Child-Pugh; puntaje de 5-6), deterioro hepático moderado (categoría B de Child-Pugh, puntaje de 7-9) y deterioro hepático grave (categoría C de Child-Pugh, puntaje de 10-15).

En relación con los sujetos con función hepática normal, los valores de AUC de ombitasvir, paritaprevir y ritonavir disminuyeron un 8 %, 29 % y 34 %, respectivamente, y los valores de AUC de dasabuvir aumentaron un 17 % en sujetos con deterioro hepático leve.

En relación con los sujetos con función hepática normal, los valores de AUC de ombitasvir, ritonavir y dasabuvir disminuyeron un 30 %, 30 % y 16 %, respectivamente, y los valores de AUC de paritaprevir aumentaron un 62 % en sujetos con deterioro hepático moderado.

En relación con los sujetos con función hepática normal, los valores AUC de paritaprevir, ritonavir and dasabuvir se incrementaron en un 945 %, 13 % y 325 %, respectivamente, y los valores de AUC de ombitasvir disminuyeron en un 54 % en sujetos con deterioro hepático grave (consulte *Dosificación y Administración* [2.4], *Contraindicaciones* [4], *Advertencias y precauciones* [5.1] y *Uso en poblaciones específicas* [8.6]).

**Deterioro renal**

Se evaluó la farmacocinética de la dosis única de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir en sujetos no infectados por el VHC con deterioro renal leve (CL<sub>cr</sub>: 60 a 89 ml/min), moderado (CL<sub>cr</sub>: 30 a 59 ml/min) y grave (CL<sub>cr</sub>: 15 a 29 ml/min).

En general, no se espera que los cambios en la exposición de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir en sujetos no infectados por el VHC con deterioro renal leve, moderado y grave sean clínicamente relevantes. No hay datos farmacocinéticos sobre el uso de VIEKIRA PAK en sujetos no infectados por el VHC con enfermedad renal en etapa terminal (end stage renal disease, ESRD).

En relación con los sujetos con función renal normal, los valores de AUC de paritaprevir, ritonavir y dasabuvir aumentaron un 19 %, 42 % y 21 %, respectivamente, mientras que los valores de AUC de ombitasvir no sufrieron modificaciones en sujetos con deterioro renal leve.

En relación con los sujetos con función renal normal, los valores de AUC de paritaprevir, ritonavir y dasabuvir aumentaron un 33 %, 80 % y 37 %, respectivamente, mientras que los valores de AUC de ombitasvir no sufrieron modificaciones en sujetos con deterioro renal moderado.

En relación con los sujetos con función renal normal, los valores de AUC de paritaprevir, ritonavir y dasabuvir aumentaron un 45 %, 114 % y 50 %, respectivamente, mientras que los valores de AUC de ombitasvir no sufrieron modificaciones en sujetos con deterioro renal grave (consulte *Uso en poblaciones específicas* [8.7]).

**Población pediátrica**

No se ha establecido la farmacocinética de VIEKIRA PAK en pacientes pediátricos menores de 18 años (consulte *Uso en poblaciones específicas* [8.4]).

**Sexo**

No se recomienda ningún ajuste de la dosis en función del sexo o el peso corporal.

**Raza/origen étnico**

No se recomienda ningún ajuste de la dosis en función de la raza o el origen étnico.

**Edad**

No se recomienda ningún ajuste de la dosis en pacientes geriátricos (consulte *Uso en poblaciones específicas* [8.5]).

**Estudios de interacciones farmacológicas**

Consulte también *Contraindicaciones* (4), *Advertencias y precauciones* (5.4), *Interacciones farmacológicas* (7)

Los efectos de los fármacos analizados en la Tabla 5 sobre las exposiciones de los componentes individuales de VIEKIRA PAK se muestran en la Tabla 8. Para obtener información sobre las recomendaciones clínicas, consulte *Interacciones farmacológicas* (7).

**Tabla 8. Interacciones farmacológicas: cambio en los parámetros farmacocinéticos de los componentes individuales de VIEKIRA PAK en presencia de un fármaco administrado conjuntamente**

Fármaco administrado conjuntamente	Dosis del fármaco administrado conjuntamente (mg)	n	DAA	Relación (con/sin el fármaco administrado conjuntamente) de los parámetros farmacocinéticos de DAA (CI del 90 %); Sin efecto = 1.00		
				C <sub>máx</sub>	AUC	C <sub>mín</sub>
Alprazolam	0.5, dosis única	12	ombitasvir	0.98 (0.93, 1.04)	1.00 (0.96, 1.04)	0.98 (0.93, 1.04)
			paritaprevir	0.91 (0.64, 1.31)	0.96 (0.73, 1.27)	1.12 (1.02, 1.23)
			ritonavir	0.92 (0.84, 1.02)	0.96 (0.89, 1.03)	1.01 (0.94, 1.09)
			dasabuvir	0.93 (0.83, 1.04)	0.98 (0.87, 1.11)	1.00 (0.87, 1.15)

(continuación)

**Tabla 8. continuación**

Amlodipina	5, dosis única	14	ombitasvir	1.00 (0.95, 1.06)	1.00 (0.97, 1.04)	1.00 (0.97, 1.04)
			paritaprevir	0.77 (0.64, 0.94)	0.78 (0.68, 0.88)	0.88 (0.80, 0.95)
			ritonavir	0.96 (0.87, 1.06)	0.93 (0.89, 0.98)	0.95 (0.89, 1.01)
			dasabuvir	1.05 (0.97, 1.14)	1.01 (0.96, 1.06)	0.95 (0.89, 1.01)
Atazanavir/ ritonavir <sup>a</sup>	Atazanavir 300 y ritonavir 100 una vez al día por la noche	11	ombitasvir	0.83 (0.72, 0.96)	0.90 (0.78, 1.02)	1.00 (0.89, 1.13)
			paritaprevir	2.19 (1.61, 2.98)	3.16 (2.40, 4.17)	11.95 (8.94, 15.98)
			ritonavir	1.60 (1.38, 1.86)	3.18 (2.74, 3.69)	24.65 (18.64, 32.60)
			dasabuvir	0.81 (0.73, 0.91)	0.81 (0.71, 0.92)	0.80 (0.65, 0.98)
Carbamazepina	200 una vez al día seguidos por 200 dos veces al día	12	ombitasvir	0.69 (0.61, 0.78)	0.69 (0.64, 0.74)	NC
			paritaprevir	0.34 (0.25, 0.48)	0.30 (0.23, 0.38)	NC
			ritonavir	0.17 (0.12, 0.24)	0.13 (0.09, 0.17)	NC
			dasabuvir	0.45 (0.41, 0.50)	0.30 (0.28, 0.33)	NC
Carisoprodol	250, dosis única	14	ombitasvir	0.98 (0.92, 1.04)	0.95 (0.92, 0.97)	0.96 (0.92, 0.99)
			paritaprevir	0.88 (0.75, 1.03)	0.96 (0.85, 1.08)	1.14 (1.02, 1.27)
			ritonavir	0.94 (0.87, 1.02)	0.94 (0.88, 0.99)	0.95 (0.89, 1.03)
			dasabuvir	0.96 (0.91, 1.01)	1.02 (0.97, 1.07)	1.00 (0.92, 1.10)
ciclobenzaprina	5, dosis única	14	ombitasvir	0.98 (0.92, 1.04)	1.00 (0.97, 1.03)	1.01 (0.98, 1.04)
			paritaprevir	1.14 (0.99, 1.32)	1.13 (1.00, 1.28)	1.13 (1.01, 1.25)
			ritonavir	0.93 (0.87, 0.99)	1.00 (0.95, 1.06)	1.13 (1.05, 1.21)
			dasabuvir	0.98 (0.90, 1.07)	1.01 (0.96, 1.06)	1.13 (1.07, 1.18)
Ciclosporina	30, dosis única <sup>b</sup>	10	ombitasvir	0.99 (0.92, 1.07)	1.08 (1.05, 1.11)	1.15 (1.08, 1.23)
			paritaprevir	1.44 (1.16, 1.78)	1.72 (1.49, 1.99)	1.85 (1.58, 2.18)
			ritonavir	0.90 (0.78, 1.04)	1.11 (1.04, 1.19)	1.49 (1.28, 1.74)
			dasabuvir	0.66 (0.58, 0.75)	0.70 (0.65, 0.76)	0.76 (0.71, 0.82)
Darunavir <sup>c</sup>	800 una vez al día	9	ombitasvir	0.86 (0.77, 0.95)	0.86 (0.79, 0.94)	0.87 (0.82, 0.92)
			paritaprevir	1.54 (1.14, 2.09)	1.29 (1.04, 1.61)	1.30 (1.09, 1.54)
			ritonavir	0.84 (0.72, 0.98)	0.85 (0.78, 0.93)	1.07 (0.93, 1.23)
			dasabuvir	1.10 (0.88, 1.37)	0.94 (0.78, 1.14)	0.90 (0.76, 1.06)
Darunavir/ ritonavir <sup>d</sup>	Darunavir 600 dos veces al día y ritonavir 100 una vez al día por la noche	7	ombitasvir	0.76 (0.65, 0.88)	0.73 (0.66, 0.80)	0.73 (0.64, 0.83)
			paritaprevir	0.70 (0.43, 1.12)	0.59 (0.44, 0.79)	0.83 (0.69, 1.01)
			ritonavir	1.61 (1.30, 2.00)	1.28 (1.12, 1.45)	0.88 (0.79, 0.99)
			dasabuvir	0.84 (0.67, 1.05)	0.73 (0.62, 0.86)	0.54 (0.49, 0.61)
Darunavir/ ritonavir <sup>e</sup>	Darunavir 800 y ritonavir 100 una vez al día por la noche	12	ombitasvir	0.87 (0.82, 0.93)	0.87 (0.81, 0.93)	0.87 (0.80, 0.95)
			paritaprevir	0.70 (0.50, 0.99)	0.81 (0.60, 1.09)	1.59 (1.23, 2.05)
			ritonavir	1.19 (1.06, 1.33)	1.70 (1.54, 1.88)	14.15 (11.66, 17.18)
			dasabuvir	0.75 (0.64, 0.88)	0.72 (0.64, 0.82)	0.65 (0.58, 0.72)

(continuación)

**Tabla 8.** continuación

Fármaco administrado conjuntamente	Dosis del fármaco administrado conjuntamente (mg)	n	DAA	Relación (con/sin el fármaco administrado conjuntamente) de los parámetros farmacocinéticos de DAA (CI del 90 %); Sin efecto = 1.00		
				C <sub>máx</sub>	AUC	C <sub>mín</sub>
Diazepam	2, dosis única	13	ombitasvir	1.00 (0.93, 1.08)	0.98 (0.93, 1.03)	0.93 (0.88, 0.98)
			paritaprevir	0.95 (0.77, 1.18)	0.91 (0.78, 1.07)	0.92 (0.82, 1.03)
			ritonavir	1.10 (1.02, 1.19)	1.06 (0.98, 1.14)	0.98 (0.92, 1.03)
			dasabuvir	1.05 (0.98, 1.13)	1.01 (0.94, 1.08)	1.05 (0.98, 1.12)
Etinilestradiol/norgestimato	Etinil estradiol 0.035 y norgestimato 0.25 una vez al día	7 <sup>f</sup>	ombitasvir	1.05 (0.81, 1.35)	0.97 (0.81, 1.15)	1.00 (0.88, 1.12)
			paritaprevir	0.70 (0.40, 1.21)	0.66 (0.42, 1.04)	0.87 (0.67, 1.14)
			ritonavir	0.80 (0.53, 1.21)	0.71 (0.54, 0.94)	0.79 (0.68, 0.93)
			dasabuvir	0.51 (0.22, 1.18)	0.48 (0.23, 1.02)	0.53 (0.30, 0.95)
Furosemida	20, dosis única	12	ombitasvir	1.14 (1.03, 1.26)	1.07 (1.01, 1.12)	1.12 (1.08, 1.16)
			paritaprevir	0.93 (0.63, 1.36)	0.92 (0.70, 1.21)	1.26 (1.16, 1.38)
			ritonavir	1.10 (0.96, 1.27)	1.04 (0.92, 1.18)	1.07 (0.99, 1.17)
			dasabuvir	1.12 (0.96, 1.31)	1.09 (0.96, 1.23)	1.06 (0.98, 1.14)
Gemfibrozilo <sup>g</sup>	600 dos veces al día	11	ombitasvir	NC	NC	NC
			paritaprevir	1.21 (0.94, 1.57)	1.38 (1.18, 1.61)	NC
			ritonavir	0.84 (0.69, 1.03)	0.90 (0.78, 1.04)	NC
			dasabuvir	2.01 (1.71, 2.38)	11.25 (9.05, 13.99)	NC
Hidrocodona/acetaminofén	5/300, dosis única	15	ombitasvir	1.01 (0.93, 1.10)	0.97 (0.93, 1.02)	0.93 (0.90, 0.97)
			paritaprevir	1.01 (0.80, 1.27)	1.03 (0.89, 1.18)	1.10 (0.97, 1.26)
			ritonavir	1.01 (0.90, 1.13)	1.03 (0.96, 1.09)	1.01 (0.93, 1.10)
			dasabuvir	1.13 (1.01, 1.26)	1.12 (1.05, 1.19)	1.16 (1.08, 1.25)
Ketoconazol	400 una vez al día	12	ombitasvir	0.98 (0.90, 1.06)	1.17 (1.11, 1.24)	NC
			paritaprevir	1.37 (1.11, 1.69)	1.98 (1.63, 2.42)	NC
			ritonavir	1.27 (1.04, 1.56)	1.57 (1.36, 1.81)	NC
			dasabuvir	1.16 (1.03, 1.32)	1.42 (1.26, 1.59)	NC
lopinavir/ritonavir	400/100 dos veces al día	6	ombitasvir	1.14 (1.01, 1.28)	1.17 (1.07, 1.28)	1.24 (1.14, 1.34)
			paritaprevir	2.04 (1.30, 3.20)	2.17 (1.63, 2.89)	2.36 (1.00, 5.55)
			ritonavir	1.55 (1.16, 2.09)	2.05 (1.49, 2.81)	5.25 (3.33, 8.28)
			dasabuvir	0.99 (0.75, 1.31)	0.93 (0.75, 1.15)	0.68 (0.57, 0.80)
Lopinavir/ritonavir <sup>h</sup>	800/200 una vez al día	12	ombitasvir	0.87 (0.83, 0.92)	0.97 (0.94, 1.02)	1.11 (1.06, 1.16)
			paritaprevir	0.99 (0.79, 1.25)	1.87 (1.40, 2.52)	8.23 (5.18, 13.07)
			ritonavir	1.57 (1.34, 1.83)	2.62 (2.32, 2.97)	19.46 (15.93, 23.77)
			dasabuvir	0.56 (0.47, 0.66)	0.54 (0.46, 0.65)	0.47 (0.39, 0.58)

(continuación)

**Tabla 8.** continuación

Fármaco administrado conjuntamente	Dosis del fármaco administrado conjuntamente (mg)	n	DAA	Relación (con/sin el fármaco administrado conjuntamente) de los parámetros farmacocinéticos de DAA (CI del 90 %); Sin efecto = 1.00		
				C <sub>máx</sub>	AUC	C <sub>mín</sub>
Omeprazol	40 una vez al día	11	ombitasvir	1.02 (0.95, 1.09)	1.05 (0.98, 1.12)	1.04 (0.98, 1.11)
			paritaprevir	1.19 (1.04, 1.36)	1.18 (1.03, 1.37)	0.92 (0.76, 1.12)
			ritonavir	1.04 (0.96, 1.12)	1.02 (0.97, 1.08)	0.97 (0.89, 1.05)
			dasabuvir	1.13 (1.03, 1.25)	1.08 (0.98, 1.20)	1.05 (0.93, 1.19)
Pravastatina	10 una vez al día	12	ombitasvir	0.95 (0.89, 1.02)	0.94 (0.89, 0.99)	0.94 (0.89, 0.99)
			paritaprevir	0.96 (0.69, 1.32)	1.13 (0.92, 1.38)	1.39 (1.21, 1.59)
			ritonavir	0.89 (0.73, 1.09)	0.95 (0.86, 1.05)	1.08 (0.98, 1.19)
			dasabuvir	1.00 (0.87, 1.14)	0.96 (0.85, 1.09)	1.03 (0.91, 1.15)
Rosuvastatina	5 una vez al día	11	ombitasvir	0.92 (0.82, 1.04)	0.89 (0.83, 0.95)	0.88 (0.83, 0.94)
			paritaprevir	1.59 (1.13, 2.23)	1.52 (1.23, 1.90)	1.43 (1.22, 1.68)
			ritonavir	0.98 (0.84, 1.15)	1.02 (0.93, 1.12)	1.00 (0.90, 1.12)
			dasabuvir	1.07 (0.92, 1.24)	1.08 (0.92, 1.26)	1.15 (1.05, 1.25)
Rilpivirina	25 una vez al día (mañana) <sup>i</sup>	10	ombitasvir	1.11 (1.02, 1.20)	1.09 (1.04, 1.14)	1.05 (1.01, 1.08)
			paritaprevir	1.30 (0.94, 1.81)	1.23 (0.93, 1.64)	0.95 (0.84, 1.07)
			ritonavir	1.10 (0.98, 1.24)	1.08 (0.93, 1.27)	0.97 (0.91, 1.04)
			dasabuvir	1.18 (1.02, 1.37)	1.17 (0.99, 1.38)	1.10 (0.89, 1.37)
Tacrolimús	2, dosis única	12	ombitasvir	0.93 (0.88, 0.99)	0.94 (0.89, 0.98)	0.94 (0.91, 0.96)
			paritaprevir	0.57 (0.42, 0.78)	0.66 (0.54, 0.81)	0.73 (0.66, 0.80)
			ritonavir	0.76 (0.63, 0.91)	0.87 (0.79, 0.97)	1.03 (0.89, 1.19)
			dasabuvir	0.85 (0.73, 0.98)	0.90 (0.80, 1.02)	1.01 (0.91, 1.11)

a. Atazanavir más 100 mg de ritonavir administrados por la noche, 12 horas después de la dosis matutina de VIEKIRA PAK.  
b. Se administraron 30 mg de ciclosporina con VIEKIRA PAK en el grupo de prueba y 100 mg de ciclosporina en el grupo de referencia sin VIEKIRA PAK.  
c. Se comparó el darunavir administrado con VIEKIRA PAK por la mañana con el darunavir administrado con 100 mg de ritonavir por la mañana.  
d. Se comparó el darunavir administrado con VIEKIRA PAK por la mañana y con 100 mg de ritonavir por la noche con el darunavir administrado con 100 mg de ritonavir por la mañana y la noche.  
e. Se comparó el darunavir más 100 mg de ritonavir administrados por la noche, 12 horas después de la dosis matutina de VIEKIRA PAK, con el darunavir administrado con 100 mg de ritonavir por la noche.  
f. N = 3 para dasabuvir.  
g. El estudio se realizó con paritaprevir, ritonavir y dasabuvir.  
h. Lopinavir/ritonavir administrados por la noche, 12 horas después de la dosis matutina de VIEKIRA PAK.  
i. Se observaron aumentos similares cuando la rilpivirina se administró por la noche con alimentos o 4 horas después de los alimentos.  
NC: no corresponde/no disponible; DAA: agente antiviral de acción directa (direct-acting antiviral agent); CI: intervalo de confianza  
Las dosis de ombitasvir, paritaprevir y ritonavir fueron de 25 mg, 150 mg y 100 mg. Las dosis de dasabuvir fueron de 250 mg o 400 mg (ambas dosis mostraron exposiciones similares).  
Se administró ombitasvir, paritaprevir y ritonavir una vez al día, y se administró dasabuvir dos veces al día en todos los estudios anteriores, salvo en los estudios con gemfibrozilo, ketoconazol y carbamazepina, que usaron dosis únicas.

La Tabla 9 resume los efectos de VIEKIRA PAK™ (tabletas de ombitasvir, paritaprevir y ritonavir; tabletas de dasabuvir), en la farmacocinética de fármacos administrados conjuntamente que presentaron cambios clínicamente relevantes. Para obtener información sobre las recomendaciones clínicas, consulte *Interacciones farmacológicas* (7).

**Tabla 9. Interacciones farmacológicas: cambio en los parámetros farmacocinéticos del fármaco administrado conjuntamente en presencia de VIEKIRA PAK**

Fármaco administrado conjuntamente	Dosis del fármaco administrado conjuntamente (mg)	n	Relación (con/sin VIEKIRA PAK) de los parámetros farmacocinéticos de los fármacos de administración conjunta (CI del 90 %); Sin efecto = 1.00		
			C <sub>máx</sub>	AUC	C <sub>mín</sub>
Alprazolam	0,5, dosis única	12	1.09 (1.03, 1.15)	1.34 (1.15, 1.55)	NC
Amlodipina	5, dosis única	14	1.26 (1.11, 1.44)	2.57 (2.31, 2.86)	NC
Atazanavir/ritonavir <sup>a</sup>	Atazanavir 300 y ritonavir 100 una vez al día y por la noche	12	1.02 (0.92, 1.13) <sup>b</sup>	1.19 (1.11, 1.28) <sup>b</sup>	1.68 (1.44, 1.95) <sup>b</sup>
Buprenorfina	Buprenorfina: 4 a 24 una vez al día y naloxona 1 a 6 una vez al día	10	2.18 (1.78, 2.68) <sup>c</sup>	2.07 (1.78, 2.40) <sup>c</sup>	3.12 (2.29, 4.27) <sup>c</sup>
Norbuprenorfina			2.07 (1.42, 3.01) <sup>c</sup>	1.84 (1.30, 2.60) <sup>c</sup>	2.10 (1.49, 2.97) <sup>c</sup>
Naloxona			1.18 (0.81, 1.73)	1.28 (0.92, 1.79) <sup>c</sup>	NC
Carbamazepina	200 una vez al día seguidos por 200 dos veces al día	12	1.10 (1.07, 1.14)	1.17 (1.13, 1.22)	1.35 (1.27, 1.45)
Metabolito de carbamazepina, carbamazepina-10,11-epóxido (CBZE)			0.84 (0.82, 0.87)	0.75 (0.73, 0.77)	0.57 (0.54, 0.61)
Carisoprodol	250, dosis única	14	0.54 (0.47, 0.63)	0.62 (0.55, 0.70)	NC
Metabolito de carisoprodol: meprobamato			1.17 (1.10, 1.25)	1.09 (1.03, 1.16)	NC
ciclobenzaprina	5, dosis única	14	0.68 (0.61, 0.75)	0.60 (0.53, 0.68)	NC
Metabolito de ciclobenzaprina: norciclobenzaprina			1.03 (0.87, 1.23)	0.74 (0.64, 0.85)	NC
Ciclosporina	30, dosis única <sup>d</sup>	10	1.01 (0.85, 1.20) <sup>c</sup>	5.82 (4.73, 7.14) <sup>c</sup>	15.80 (13.81, 18.09) <sup>c</sup>
Darunavir <sup>e</sup>	800 una vez al día	8	0.92 (0.87, 0.98) <sup>b</sup>	0.76 (0.71, 0.82) <sup>b</sup>	0.52 (0.47, 0.58) <sup>b</sup>
Darunavir/ritonavir <sup>f</sup>	Darunavir 600 dos veces al día y ritonavir 100 una vez al día por la noche	7	0.87 (0.79, 0.96) <sup>b</sup>	0.80 (0.74, 0.86) <sup>b</sup>	0.57 (0.48, 0.67) <sup>b</sup>
Darunavir/ritonavir <sup>g</sup>	Darunavir 800 y ritonavir 100 una vez al día por la noche	10	0.79 (0.70, 0.90) <sup>b</sup>	1.34 (1.25, 1.43) <sup>b</sup>	0.54 (0.48, 0.62) <sup>b</sup>
Diazepam	2, dosis única	13	1.18 (1.07, 1.30)	0.78 (0.73, 0.82)	NC
Metabolito de diazepam: nordiazepam			1.10 (1.03, 1.19)	0.56 (0.45, 0.70)	NC
Etinilestradiol	Etinil estradiol 0.035 y norgestimato 0.25 una vez por día	8	1.16 (0.90, 1.50)	1.06 (0.96, 1.17)	1.12 (0.94, 1.33)
Norelgestromina		9	2.01 (1.77, 2.29)	2.60 (2.30, 2.95)	3.11 (2.51, 3.85)
Norgestrel		9	2.26 (1.91, 2.67)	2.54 (2.09, 3.09)	2.93 (2.39, 3.57)
Furosemida	20, dosis única	12	1.42 (1.17, 1.72)	1.08 (1.00, 1.17)	NC
Ketoconazol	400 una vez al día	12	1.15 (1.09, 1.21)	2.17 (2.05, 2.29)	NC
Hidrocodona	5, dosis única	15	1.27 (1.14, 1.40)	1.90 (1.72, 2.10)	NC

(continuación)

**Tabla 9. continuación**

Fármaco administrado conjuntamente	Dosis del fármaco administrado conjuntamente (mg)	n	Relación (con/sin VIEKIRA PAK) de los parámetros farmacocinéticos de los fármacos de administración conjunta (CI del 90 %); Sin efecto = 1.00		
			C <sub>máx</sub>	AUC	C <sub>mín</sub>
Lopinavir/ritonavir	400/100 dos veces al día	6	0.87 (0.76, 0.99) <sup>b</sup>	0.94 (0.81, 1.10) <sup>b</sup>	1.15 (0.93, 1.42) <sup>b</sup>
Lopinavir/ritonavir <sup>b</sup>	800/200 una vez al día	12	0.86 (0.80, 0.93) <sup>b</sup>	0.94 (0.87, 1.01) <sup>b</sup>	3.18 (2.49, 4.06) <sup>b</sup>
Omeprazol	40 una vez al día	11	0.62 (0.48, 0.80)	0.62 (0.51, 0.75)	NC
Pravastatina	10 una vez al día	12	1.37 (1.11, 1.69)	1.82 (1.60, 2.08)	NC
Rosuvastatina	5 una vez al día	11	7.13 (5.11, 9.96)	2.59 (2.09, 3.21)	0.59 (0.51, 0.69)
Rilpivirina	25 una vez al día (mañana) <sup>i</sup>	8	2.55 (2.08, 3.12)	3.25 (2.80, 3.77)	3.62 (3.12, 4.21)
Tacrolimús	2, dosis única	12	3.99 (3.21, 4.97) <sup>c</sup>	57.13 (45.53, 71.69) <sup>c</sup>	16.56 (12.97, 21.16) <sup>c</sup>

a. Atazanavir más 100 mg de ritonavir administrados por la noche, 12 horas después de la dosis matutina de VIEKIRA PAK.  
b. Se informan los parámetros de atazanavir o darunavir o lopinavir.  
c. Se informaron los parámetros normalizados para la dosis.  
d. Se administraron 30 mg de ciclosporina con VIEKIRA PAK en el grupo de prueba y 100 mg de ciclosporina en el grupo de referencia sin VIEKIRA PAK.  
e. Se comparó el darunavir administrado con VIEKIRA PAK por la mañana con el darunavir administrado con 100 mg de ritonavir por la mañana.  
f. Se comparó el darunavir administrado con VIEKIRA PAK por la mañana y con 100 mg de ritonavir por la noche con el darunavir administrado con 100 mg de ritonavir por la mañana y la noche.  
g. Se comparó el darunavir más 100 mg de ritonavir administrados por la noche, 12 horas después de la dosis matutina de VIEKIRA PAK, con el darunavir administrado con 100 mg de ritonavir por la noche.  
h. Lopinavir/ritonavir administrados por la noche, 12 horas después de la dosis matutina de VIEKIRA PAK.  
i. Se observaron aumentos similares cuando la rilpivirina se administró por la noche con alimentos o 4 horas después de los alimentos.  
NC: no corresponde/no disponible; CI: intervalo de confianza  
Las dosis de ombitasvir, paritaprevir y ritonavir fueron de 25 mg, 150 mg y 100 mg. Las dosis de dasabuvir fueron de 250 mg o 400 mg (ambas dosis mostraron exposiciones similares).  
Se administró ombitasvir, paritaprevir y ritonavir una vez al día, y se administró dasabuvir dos veces al día en todos los estudios anteriores, salvo en los estudios con ketoconazol y carbamazepina, que usaron dosis únicas.

## 12.4 Microbiología

### Mecanismo de acción

VIEKIRA PAK combina tres agentes antivirales de acción directa con diferentes mecanismos de acción y perfiles de resistencia no superpuestos, para combatir al VHC en múltiples pasos del ciclo de vida viral.

### Ombitasvir

Ombitasvir es un inhibidor de la NS5A del VHC, que es esencial para la replicación del ARN viral y el ensamblaje de los viriones. El mecanismo de acción del ombitasvir se ha caracterizado en función de la actividad antiviral de cultivo celular y los estudios de mapeo de resistencia al fármaco.

### Paritaprevir

El paritaprevir es un inhibidor de la proteasa NS3/4A del VHC que es necesaria para la división proteolítica de la poliproteína codificada del VHC (en formas maduras de las proteínas NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B) y es esencial para la replicación viral. En un análisis bioquímico, el paritaprevir inhibió la actividad proteolítica de las enzimas recombinantes de la proteasa NS3/4A del genotipo 1a y 1b del VHC con valores de IC<sub>50</sub> de 0.18 nM y 0.43 nM, respectivamente.

### Dasabuvir

El dasabuvir es un inhibidor no nucleósido de la polimerasa de ARN dependiente del ARN del VHC codificada por el gen NS5B, que es esencial para la replicación del genoma viral. En un análisis bioquímico, el dasabuvir inhibió un panel de polimerasas de genotipo 1a y 1b NS5B con valores medios de IC<sub>50</sub> de 2.8 nM (intervalo de 2.4 nM a 4.2 nM; n = 3) y 3.7 nM (intervalo de 2.2 nM a 10.7 nM; n = 4), respectivamente. En función de los estudios de mapeo de resistencia al fármaco de los genotipos 1a y 1b del VHC, el dasabuvir está dirigido al dominio de la polimerasa de la palma de la NS5B y, por consiguiente, se denomina inhibidor no nucleósido de la polimerasa de la palma de la NS5B.

### Actividad antiviral

#### Ombitasvir

Los valores de EC<sub>50</sub> del ombitasvir contra las cepas del genotipo 1a-H77 y 1b-Con1 en los análisis de cultivo celular de replicones del VHC fueron de 14.1 y 5 pM, respectivamente. Los valores medios de EC<sub>50</sub> de ombitasvir contra replicones de VHC con genes NS5A de un panel de cepas del genotipo 1a y 1b de sujetos que no habían recibido tratamiento previo fueron de 0.68 pM (intervalo de 0.35 a 0.88 pM; n = 11) y 0.94 pM (intervalo de 0.74 a 1.5 nM; n = 11), respectivamente.

#### Paritaprevir

Los valores de EC<sub>50</sub> de paritaprevir contra las cepas del genotipo 1a-H77 y 1b-Con1 en el análisis de cultivo celular de replicones del VHC fueron de 1.0 nM y 0.21 nM, respectivamente. Los valores medios de EC<sub>50</sub> de paritaprevir contra replicones de VHC con genes NS3 de un panel de aislados del genotipo 1a y 1b de sujetos que no habían recibido tratamiento previo fueron de 0.68 nM (intervalo de 0.43 nM a 1.87 nM; n = 11) y 0.06 nM (intervalo de 0.03 nM a 0.09 nM; n = 9), respectivamente.

#### Ritonavir

En análisis de cultivo celular de replicones del VHC, el ritonavir no presentó un efecto antiviral directo y la presencia del ritonavir no afectó la actividad antiviral del paritaprevir.

#### Dasabuvir

Los valores de EC<sub>50</sub> de dasabuvir contra las cepas del genotipo 1a-H77 y 1b-Con1 en análisis de cultivo celular de replicones del VHC fueron de 7.7 nM y 1.8 nM, respectivamente. Los valores medios de EC<sub>50</sub> de dasabuvir contra replicones del VHC que contienen genes NS5B de un panel de aislados del genotipo 1a y 1b de sujetos que no habían recibido tratamiento previo fueron de 0.6 nM (intervalo de 0.4 nM a 2.1 nM; n = 11) y 0.3 nM (intervalo de 0.2 nM a 2 nM; n = 10), respectivamente.

### Actividad antiviral de la combinación

Una evaluación de combinaciones en pares de ombitasvir, paritaprevir, dasabuvir y ribavirina en los análisis de cultivo celular de replicones de genotipo 1 del VHC no mostraron datos sugestivos de antagonismo en la actividad antiviral.

### Resistencia

#### En cultivo celular

La exposición de los replicones del genotipo 1a y 1b del VHC a ombitasvir, paritaprevir o dasabuvir dio lugar a la emergencia de replicones resistentes al fármaco con sustituciones de aminoácidos en NS5A, NS3 o NS5B, respectivamente. Las sustituciones de aminoácidos en NS5A, NS3 o NS5B seleccionados en los cultivos celulares o identificados en los ensayos clínicos de fase 2b y 3 se caracterizaron fenotípicamente en los replicones del genotipo 1a o 1b.

Para el ombitasvir, en los replicones del genotipo 1a del VHC, las sustituciones de NS5A únicas M28T/V, Q30E/R, L31V, H58D e Y93C/H/L/N redujeron la actividad antiviral del ombitasvir en 58 a 67,000 veces. En los replicones del genotipo 1b, las sustituciones de NS5A únicas L28T, L31F/V e Y93H redujeron la actividad antiviral del ombitasvir en 8 a 661 veces. En general, las combinaciones de sustituciones asociadas con la resistencia del ombitasvir en los replicones del genotipo 1a o 1b del VHC redujeron aún más la actividad antiviral de ombitasvir.

Para el paritaprevir, en los replicones del genotipo 1a del VHC, las sustituciones de NS3 únicas F43L, R155G/K/S, A156T y D168A/E/F/H/N/V/Y redujeron la actividad antiviral del paritaprevir en 7 a 219 veces. Una sustitución de Q80K de NS3 en un replicón del genotipo 1a redujo la actividad antiviral del paritaprevir en 3 veces. Las combinaciones de V36M, Y56H o E357K con sustituciones R155K o D168 redujeron la actividad del paritaprevir en 2 a 7 veces más en relación con las sustituciones R155K o D168 únicas en los replicones del genotipo 1a. En los replicones del genotipo 1b, las sustituciones de NS3 únicas A156T y D168A/H/V redujeron la actividad antiviral del paritaprevir en 7 a 159 veces. La combinación de Y56H con las sustituciones D168 redujo la actividad del paritaprevir en 16 a 26 veces más en relación con las sustituciones D168 únicas en los replicones del genotipo 1b.

Para el dasabuvir, en los replicones del genotipo 1a del VHC, las sustituciones de NS5B únicas C316Y, M414I/T, E446K/Q, Y448C/H, A553T, G554S, S556G/R y Y561H redujeron la actividad antiviral del dasabuvir en 8 a 1,472 veces. En los replicones del genotipo 1b, las sustituciones de NS5B únicas C316H/N/Y, S368T, N411S, M414I/T, Y448C/H, A553V, S556G y D559G redujeron la actividad antiviral del dasabuvir en 5 a 1,569 veces.

#### En estudios clínicos

En un análisis agrupado de sujetos tratados con regímenes con ombitasvir, paritaprevir y dasabuvir con o sin ribavirina (durante 12 o 24 semanas) en ensayos clínicos de fase 2b y de fase 3, se realizaron análisis de resistencia en 64 sujetos que experimentaron una falla virológica (20 con una falla virológica durante el tratamiento, 44 con una recaída posterior al tratamiento). Las sustituciones emergentes del tratamiento observadas en las poblaciones virales de estos sujetos se muestran en la Tabla 10. Se detectaron sustituciones emergentes del tratamiento en los 3 fármacos objetivo del VHC en 30/57 (53 %) sujetos infectados por el genotipo 1a del VHC y en 1/6 (17 %) sujetos infectados por el genotipo 1b del VHC.

**Tabla 10. Sustituciones de aminoácidos emergentes del tratamiento en el análisis agrupado de VIEKIRA PAK con y sin regímenes de ribavirina (duraciones de 12 o 24 semanas) en ensayos clínicos de fase 2b y fase 3**

Objetivo	Sustituciones de aminoácidos emergentes	Genotipo 1a N = 58 <sup>a</sup> % (n)	Genotipo 1b N = 6 % (n)
NS3	Cualquiera de las siguientes sustituciones de NS3: V36A/M/T, F43L, V55I, Y56H, Q80L, I132V, R155K, A156G, D168 (cualquiera), P334S, S342P, E357K, V406A/I, T449I, P470S, V23A (NS4A)	88 (51)	67 (4)
	V36A/M/T <sup>b</sup>	7 (4)	--
	V55I <sup>b</sup>	7 (4)	--
	Y56H <sup>b</sup>	10 (6)	50 (3)
	I132V <sup>b</sup>	7 (4)	--
	R155K	16 (9)	--
	D168 (cualquiera) <sup>d</sup>	72 (42)	67 (4)
	D168V	59 (34)	50 (3)
	P334S <sup>b,c</sup>	7 (4)	--
	E357K <sup>b,c</sup>	5 (3)	17 (1)
	V406A/I <sup>b,c</sup>	5 (3)	--
	T449I <sup>b,c</sup>	5 (3)	--
	P470S <sup>b,c</sup>	5 (3)	--
	NS4A V23A <sup>b</sup>	--	17 (1)
F43L <sup>b</sup> , Q80L <sup>b</sup> , A156G, S342P <sup>b,c</sup>	<5 %	--	
NS5A	Cualquiera de las siguientes sustituciones de NS5A: K24R, M28A/T/V, Q30E/K/R, H/Q54Y, H58D/P/R, Y93C/H/N	78 (45)	33 (2)
	K24R	5 (3)	--
	M28A/T/V	33 (19)	--
	Q30E/K/R	47 (27)	--
	H/Q54Y	--	17 (1)
	H58D/P/R	7 (4)	--
	Y93C/N	5 (3)	--
	Y93H	--	33 (2)
NS5B	Cualquiera de las siguientes sustituciones de NS5B: G307R, C316Y, M414I/T, E446K/Q, A450V, A553I/T/V, G554S, S556G/R, G558R, D559G/I/N/V, Y561H	67 (38)	33 (2)
	C316Y	4 (2)	17 (1)
	M414I	--	17 (1)
	M414T	5 (3)	17 (1)
	A553I/T/V	7 (4)	--
	S556G/R	39 (22)	17 (1)
	D559G/I/N/V	7 (4)	--
	Y561H	5 (3)	--
	G307R, E446K/Q, A450V, G554S, G558R	<5 %	--

a. N = 57 para el objetivo NS5B.

b. Se observaron sustituciones en combinación con otras sustituciones emergentes en la posición de NS3 R155 o D168.

c. Posición ubicada en el dominio de helicasa NS3.

d. D168A/F/H/I/L/N/T/V/Y.

### Persistencia de las sustituciones asociadas con la resistencia

Se evaluó la persistencia de las sustituciones de aminoácidos emergentes del tratamiento con ombitasvir, paritaprevir y dasabuvir en NS5A, NS3 y NS5B, respectivamente, en sujetos infectados por el genotipo 1a del VHC en ensayos de fase 2 cuyos virus tuvieron al menos 1 sustitución asociada con la resistencia emergente del tratamiento en el fármaco objetivo, y con datos disponibles hasta al menos 24 semanas posteriores al tratamiento. Se realizaron análisis de secuencia de nucleótidos clonales y poblacionales (sensibilidad del análisis de aproximadamente 5 a 10 %) para detectar la persistencia de las poblaciones virales con las sustituciones emergentes del tratamiento.

Para el ombitasvir, las poblaciones virales con 1 o más sustituciones emergentes del tratamiento asociadas con la resistencia en NS5A persistieron a niveles detectables hasta al menos la Semana 24 posterior al tratamiento en 24/24 (100 %) sujetos, y hasta la Semana 48 posterior al tratamiento en 18/18 (100 %) sujetos con datos disponibles.

Para el paritaprevir, las poblaciones virales con 1 o más sustituciones emergentes del tratamiento en NS3 persistieron a niveles detectables hasta al menos la Semana 24 posterior al tratamiento en 17/29 (59 %) sujetos, y hasta la Semana 48 posterior al tratamiento en 5/22 (23 %) sujetos con datos disponibles. La variante R155K asociada a la resistencia permaneció detectable en 5/8 (63 %) sujetos hasta la Semana 24 posterior al tratamiento y en 1/5 (20 %) sujetos hasta la Semana 48 posterior al tratamiento. Las sustituciones D168 asociadas a la resistencia permanecieron detectables en 6/22 (27 %) sujetos hasta la Semana 24

posterior al tratamiento y dejaron de ser detectables en la Semana 48 posterior al tratamiento.

Para el dasabuvir, las poblaciones virales con 1 o más sustituciones emergentes del tratamiento en NS5B persistieron a niveles detectables hasta al menos la Semana 24 posterior al tratamiento en 11/16 (69 %) sujetos, y hasta la Semana 48 posterior al tratamiento en 8/15 (53 %) sujetos con datos disponibles. El S556G emergente del tratamiento persistió hasta la Semana 48 posterior al tratamiento en 6/9 (67 %) sujetos.

Entre los sujetos infectados con el genotipo 1b del VHC que experimentaron una falla virológica con un régimen que incluía ombitasvir y paritaprevir, persistió una sustitución de NS5A Y93H surgida durante el tratamiento como mínimo hasta la Semana 48 posterior al tratamiento en 2/2 sujetos, y persistió una sustitución de NS3 D168V surgida durante el tratamiento en la Semana 24 posterior al tratamiento en 2/4 sujetos, pero ya no se detectó en la Semana 48 posterior al tratamiento (0/4 sujetos).

La falta de detección de virus con una sustitución asociada con la resistencia no indica que el virus resistente ya no está presente a niveles clínicamente significativos. No se conoce el impacto clínico a largo plazo de la emergencia o persistencia del virus que contiene sustituciones asociadas con la resistencia a VIEKIRA PAK.

#### Efecto de los polimorfismos iniciales del VHC en la respuesta al tratamiento

Se realizó un análisis agrupado de sujetos en los ensayos clínicos de fase 3 de ombitasvir, paritaprevir y dasabuvir con o sin ribavirina para explorar la asociación entre los polimorfismos iniciales asociados con la resistencia NS5A, NS3 o NS5B del VHC y el resultado del tratamiento. Se analizaron las muestras iniciales de los sujetos infectados por el genotipo 1a del VHC que experimentaron una falla virológica (n = 47), así como las muestras de un subconjunto de sujetos emparejados según sus características demográficas que alcanzaron una respuesta virológica sostenida (sustained virologic response, SVR) (n = 94) para comparar las frecuencias de polimorfismos asociados con la resistencia en estas dos poblaciones. Se detectó el polimorfismo Q80K de NS3 en aproximadamente el 38 % de los sujetos de este análisis y se enriqueció aproximadamente 2 veces en sujetos con falla virológica en comparación con los sujetos que alcanzaron una SVR. Se detectaron polimorfismos asociados con la resistencia al ombitasvir en NS5A (datos agrupados de todas las posiciones de aminoácidos asociadas con la resistencia) en aproximadamente el 22 % de los sujetos de este análisis y, de manera similar, se enriquecieron aproximadamente 2 veces en sujetos con una falla virológica. Se detectaron polimorfismos asociados con la resistencia al dasabuvir en NS5B en aproximadamente el 5 % de los sujetos de este análisis y no se enriquecieron en sujetos con una falla virológica.

En contraposición con el análisis de subconjuntos de fase 3, no se observó ninguna asociación de los polimorfismos NS3 o NS5A, y se observó el resultado del tratamiento en un análisis de sujetos infectados por el genotipo 1a del VHC sin cirrosis (n = 174 para NS3 y n = 183 para NS5A) que recibieron ombitasvir, paritaprevir y dasabuvir con o sin ribavirina (durante 12 o 24 semanas) en un ensayo de fase 2b.

No se espera que los polimorfismos iniciales del VHC tengan un impacto considerable en la probabilidad de alcanzar una SVR cuando VIEKIRA PAK se usa de la manera recomendada en pacientes infectados por los genotipos 1a y 1b del VHC, en función de las bajas tasas de falla virológica observadas en los ensayos clínicos.

#### Resistencia cruzada

Se espera una resistencia cruzada entre los inhibidores de la NS5A, los inhibidores de la proteasa NS3/4A y los inhibidores no nucleósidos de la palma de la NS5B por clase. El dasabuvir retuvo una actividad plena contra los replicones del VHC con sustituciones únicas L159F, S282T o V321A de NS5B, que se asocian con una resistencia o la exposición previa a los inhibidores de la polimerasa NS5B análogos de nucleós(t)idos. En los ensayos clínicos de VIEKIRA PAK™ (tabletas de ombitasvir, paritaprevir y ritonavir; tabletas de dasabuvir), ningún sujeto que experimentó una falla virológica tuvo sustituciones emergentes del tratamiento posiblemente asociadas con la resistencia a los inhibidores de la polimerasa NS5B análogos de nucleós(t)idos.

No se ha estudiado el impacto de la experiencia anterior con el tratamiento con ombitasvir, paritaprevir o dasabuvir sobre la eficacia de otros inhibidores de la NS5A, inhibidores de la proteasa NS3/4A o inhibidores de la NS5B. De manera similar, no se ha estudiado la eficacia de VIEKIRA PAK en sujetos cuyo tratamiento anterior con otro inhibidor de la NS5A, inhibidor de la proteasa NS3/4A o inhibidor de la NS5B haya fracasado.

## 13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

### 13.1 Carcinogenia, mutagenia, deterioro de la fertilidad

#### Carcinogenia y mutagenia

##### Ombitasvir

El ombitasvir no fue carcinogénico en un estudio de ratones transgénicos de 6 meses hasta la dosis más alta analizada (150 mg por kg por día). Igualmente, ombitasvir no fue carcinogénico en un estudio de 2 años en ratas hasta la dosis más alta evaluada (30 mg por kg por día), lo que dio lugar a exposiciones a ombitasvir aproximadamente 16 veces mayores que en los seres humanos a 25 mg.

El ombitasvir y sus principales metabolitos humanos inactivos (M29, M36) no fueron genotóxicos en una batería de análisis *in vitro* o *in vivo*, que incluían mutagenicidad bacteriana, aberración cromosómica usando linfocitos de sangre periférica humana y análisis del micronúcleo de ratones *in vivo*.

##### Paritaprevir/ritonavir

El paritaprevir/ritonavir no fue carcinogénico en un estudio de ratones transgénicos de 6 meses hasta la dosis más alta analizada (300/30 mg por kg por día). De forma similar, el paritaprevir/ritonavir no fue carcinogénico en un estudio de 2 años en ratas hasta la dosis más alta analizada (300/30 mg por kg por día), lo que dio lugar a exposiciones al paritaprevir aproximadamente 9 veces mayores que en los seres humanos a 150 mg.

El paritaprevir fue positivo en una prueba de aberración cromosómica *in vitro* que usó linfocitos humanos. El paritaprevir fue negativo en un análisis de mutación bacteriana, y en dos análisis de toxicología genética *in vivo* (pruebas de Cometa de micronúcleo de médula ósea de rata y de hígado de rata).

##### Dasabuvir

El dasabuvir no fue carcinogénico en un estudio de ratones transgénicos de 6 meses hasta la dosis más alta analizada (2,000 mg por kg por día). Igualmente, dasabuvir no fue carcinogénico en un estudio de 2 años en ratas hasta la dosis más alta analizada (800 mg por kg por día), lo que dio lugar a exposiciones a ombitasvir aproximadamente 19 veces mayores que en los seres humanos a 500 mg.

El dasabuvir no fue genotóxico en una batería de análisis *in vitro* o *in vivo*, que incluían mutagenicidad bacteriana, aberración cromosómica usando linfocitos de sangre periférica humana y análisis del micronúcleo de ratas *in vivo*.

Si VIEKIRA PAK se administra con ribavirina, consulte la información de prescripción de la ribavirina para obtener información sobre carcinogenia y mutagenia.

#### Deterioro de la fertilidad

##### Ombitasvir

El ombitasvir no presentó efectos en la viabilidad embrionaria ni en la fertilidad al evaluarse en ratones hasta la dosis más alta de 200 mg por kg por día. Las exposiciones al ombitasvir en esta dosis fueron de aproximadamente 25 veces la exposición en los seres humanos a la dosis clínica recomendada.

##### Paritaprevir/ritonavir

El paritaprevir/ritonavir no presentó efectos en la viabilidad embrionaria ni en la fertilidad al evaluarse en ratas hasta la dosis más alta de 300/30 mg por kg por día. Las exposiciones al paritaprevir en esta dosis fueron de aproximadamente 2 a 5 veces la exposición en los seres humanos a la dosis clínica recomendada.

##### Dasabuvir

El dasabuvir no presentó efectos en la viabilidad embrionaria ni en la fertilidad al evaluarse en ratas hasta la dosis más alta de 800 mg por kg por día. Las exposiciones al dasabuvir en esta dosis fueron de aproximadamente 16 veces la exposición en los seres humanos a la dosis clínica recomendada.

Si VIEKIRA PAK se administra con ribavirina, consulte la información de prescripción de la ribavirina para obtener información sobre el deterioro de la fertilidad.

## 14 ESTUDIOS CLÍNICOS

### 14.1 Descripción de los ensayos clínicos

La Tabla 11 presenta el diseño de ensayo clínico que incluye diferentes grupos de tratamiento que se realizaron con VIEKIRA PAK con o sin ribavirina en sujetos con infección del genotipo 1 (GT1) de hepatitis C crónica (VHC). Para obtener una descripción detallada del diseño del ensayo, y el régimen y la duración recomendados (consulte *Dosificación y administración* [2] y *Estudios clínicos* [14]).

**Tabla 11. Ensayos clínicos realizados con VIEKIRA PAK con o sin ribavirina (RBV) en sujetos con infección crónica por el GT1 del VHC**

Ensayo	Población	Grupos del estudio y duración (Número de sujetos tratados)
SAPPHIRE-I (doble ciego)	GT1 (a y b) TN <sup>a</sup> sin cirrosis	• VIEKIRA PAK + RBV durante 12 semanas (473) • Placebo durante 12 semanas (158)
SAPPHIRE-II (doble ciego)	GT1 (a y b) TE <sup>b</sup> sin cirrosis	• VIEKIRA PAK + RBV durante 12 semanas (297) • Placebo durante 12 semanas (97)
PEARL-II (abierto)	GT1b TE sin cirrosis	• VIEKIRA PAK + RBV durante 12 semanas (88) • VIEKIRA PAK durante 12 semanas (91)
PEARL-III (doble ciego)	GT1b TN sin cirrosis	• VIEKIRA PAK + RBV durante 12 semanas (210) • VIEKIRA PAK durante 12 semanas (209)
PEARL-IV (doble ciego)	GT1a TN sin cirrosis	• VIEKIRA PAK + RBV durante 12 semanas (100) • VIEKIRA PAK durante 12 semanas (205)
TURQUOISE-II (abierto)	GT1 (a y b) TN y TE con cirrosis compensada	• VIEKIRA PAK + RBV durante 12 semanas (208) • VIEKIRA PAK + RBV durante 24 semanas (172)
TURQUOISE-III (abierto)	GT1b TN y TE con cirrosis compensada	• VIEKIRA PAK durante 12 semanas (60)

a. Sin tratamiento previo (treatment-naïve, TN) se definió como un sujeto que no había recibido ninguna terapia anterior para la infección por el VHC.

b. Con tratamiento previo (treatment-experienced, TE) se definió como un sujeto sin respuesta al tratamiento anterior con pegIFN/RBV.

También se evaluó VIEKIRA PAK con RBV en los siguientes dos estudios:

- Receptores de trasplante de hígado infectados por el GT1 del VHC (CORAL-I) (consulte *Estudios clínicos* [14.5]).
- Sujetos con el GT1 del VHC coinfectados con VIH-1 (TURQUOISE-I) (consulte *Estudios clínicos* [14.6]).

En todos los ensayos clínicos, la dosis de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir fue de 25/150/100 mg una vez al día, y la dosis de dasabuvir fue de 250 mg dos veces al día. No se ajustaron las dosis de los fármacos en VIEKIRA PAK. Para los sujetos que recibieron RBV, la dosis de RBV fue de 1,000 mg por día para los sujetos con un peso de menos de 75 kg o de 1,200 mg por día para los sujetos con un peso mayor o igual a 75 kg. Se realizaron ajustes de la dosis de RBV según el etiquetado de la RBV.

En todos los ensayos clínicos, la respuesta virológica sostenida se definió como el ARN de VHC por debajo del límite de cuantificación (below the lower limit of quantification, <LLOQ) 12 semanas después del fin del tratamiento (SVR12). Los niveles de ARN del VHC plasmáticos se midieron usando la prueba del VHC COBAS TaqMan (versión 2.0), para uso con el sistema de alta pureza, que tiene un LLOQ de 25 UI por ml. Los resultados para los sujetos que no alcanzaron una SVR12 se registraron como una falla virológica (virologic failure, VF) durante el tratamiento, una recaída virológica posterior al tratamiento hasta la Semana 12 posterior al tratamiento o una falla por otros motivos no virológicos (p. ej., interrupción prematura, evento adverso, perdido para el seguimiento, retiro del consentimiento).

## 14.2 Resultados de los ensayos clínicos en adultos con infección crónica por el genotipo 1a y 1b del VHC sin cirrosis

### Sujetos con infección crónica por el GT1a del VHC sin cirrosis

Los sujetos con una infección por el GT1a del VHC sin cirrosis tratados con VIEKIRA PAK con RBV durante 12 semanas en SAPPHIRE-I y -II y en PEARL-IV (consulte Estudios clínicos [14.1]) tenían una mediana de edad de 53 años (intervalo: 18 a 70); el 63 % de los sujetos eran hombres; el 90 % era de raza blanca; el 7 % era de raza negra/afroamericana; el 8 % eran hispanos o latinos; el 19 % tenía un índice de masa corporal de al menos 30 kg por m<sup>2</sup>; el 55 % de los pacientes se inscribió en centros de los EE. UU.; el 72 % tenía un genotipo IL28B (rs12979860) no CC; el 85 % tenía un nivel de ARN del VHC inicial de al menos 800,000 UI por ml.

La Tabla 12 presenta los resultados del tratamiento para los sujetos sin tratamiento previo y con tratamiento previo para el GT1a del VHC tratados con VIEKIRA PAK con RBV durante 12 semanas en SAPPHIRE-I, PEARL-IV y SAPPHIRE-II.

Los sujetos sin tratamiento previo, infectados por el GT1a del VHC, sin cirrosis, tratados con VIEKIRA PAK en combinación con RBV durante 12 semanas en PEARL-IV tuvieron una tasa de SVR12 significativamente más alta que los sujetos tratados con VIEKIRA PAK solo (97 % y 90 % respectivamente; diferencia +7 % con un intervalo de confianza del 95 %, +1 % a +12 %). No se estudió VIEKIRA PAK solo en sujetos con tratamiento previo con una infección por GT1a.

En SAPPHIRE-I y SAPPHIRE-II, ningún sujeto que recibió placebo alcanzó un ARN del VHC <25 UI/ml durante el tratamiento.

**Tabla 12. SVR12 para sujetos infectados por el genotipo 1a del VHC sin cirrosis sin tratamiento previo o con tratamiento previo con pegIFN/RBV**

	VIEKIRA PAK con RBV durante 12 semanas % (n/N)
<b>Sin tratamiento previo para el GT1a</b>	
<b>SVR12 EN SAPPHIRE-I</b>	96 % (308/322)
Resultado para los sujetos sin SVR12	
VF durante el tratamiento	<1 % (1/322)
Recaída	2 % (6/314)
Otro	2 % (7/322)
<b>SVR12 EN PEARL-IV</b>	97 % (97/100)
Resultado para los sujetos sin SVR12	
VF durante el tratamiento	1 % (1/100)
Recaída	1 % (1/98)
Otro	1 % (1/100)
<b>Con tratamiento previo para el GT1a</b>	
<b>SVR12 EN SAPPHIRE-II</b>	96 % (166/173)
Resultado para los sujetos sin SVR12	
VF durante el tratamiento	0 % (0/173)
Recaída	3 % (5/172)
Otro	1 % (2/173)
<b>SVR12 por experiencia previa con pegIFN</b>	
Sujetos con respuesta nula	95 % (83/87)
Sujetos con respuesta parcial	100 % (36/36)
Sujetos con recaída	94 % (47/50)

### Sujetos con infección crónica por el GT1b del VHC sin cirrosis

En PEARL-II y -III, se trataron sujetos con una infección por el GT1b del VHC sin cirrosis con VIEKIRA PAK con o sin RBV durante 12 semanas (consulte Estudios clínicos [14.1]). Los sujetos tenían una mediana de edad de 52 años (intervalo: 22 a 70); el 47 % de los sujetos eran hombres; el 93 % era de raza blanca; el 5 % era de raza negra/afroamericana; el 2 % eran hispanos o latinos; el 21 % tenía un índice de masa corporal de al menos 30 kg por m<sup>2</sup>; el 21 % de los pacientes se inscribió en centros de los EE. UU.; el 83 % tenía un genotipo IL28B (rs12979860) no CC; el 77 % tenía un nivel de ARN del VHC inicial de al menos 800,000 UI por ml.

La tasa de SVR de los sujetos infectados por el GT1b del VHC sin cirrosis tratados con VIEKIRA PAK sin RBV durante 12 semanas en PEARL-II (con tratamiento previo: sujetos con respuesta nula, n = 32; sujetos con respuesta parcial, n = 26; sujetos con recaída, n = 33) y PEARL-III (sin tratamiento previo, n = 209) fue del 100 %.

## 14.3 Resultados de los ensayos clínicos en adultos con infección crónica por el genotipo 1a y 1b del VHC y cirrosis compensada

Se evaluó VIEKIRA PAK con y sin ribavirina en dos ensayos clínicos en pacientes con cirrosis compensada.

TURQUOISE-II fue un ensayo abierto que inscribió a 380 sujetos infectados con el GT1 del VHC con cirrosis y deterioro hepático leve (categoría A de Child-Pugh) sin tratamiento previo o que no alcanzaron una SVR con tratamiento previo con pegIFN/RBV. Los sujetos fueron aleatorizados para recibir VIEKIRA PAK en combinación con RBV durante 12 o 24 semanas de tratamiento. Los sujetos tratados tenían una mediana de edad de 58 años (intervalo: 21 a 71); el 70 % de los sujetos eran hombres; el 95 % era de raza blanca; el 3 % era de raza negra/afroamericana; el 12 % eran hispanos o latinos; el 28 % tenía un índice de masa corporal de al menos 30 kg por m<sup>2</sup>; el 43 % de los pacientes se inscribió en centros de los EE. UU.; el 82 % tenía un genotipo IL28B (rs12979860) no CC; el 86 % tenía un nivel de ARN del VHC inicial de al menos 800,000 UI por ml; el 69 % tenía una infección por GT1a del VHC, el 31 % tenía una infección por GT1b del VHC; el 42 % no había recibido tratamiento previo, el 36 % había respondido en forma nula al pegIFN/RBV anterior; el 8 % había respondido en forma parcial al pegIFN/RBV anterior, el 14 % había tenido una recaída al pegIFN/RBV anterior; el 15 % tenía un recuento de plaquetas de menos de 90 x 10<sup>9</sup> por l; el 50 % tenía una albúmina inferior a 4.0 mg por dl.

TURQUOISE-II fue un ensayo abierto que inscribió a 60 sujetos infectados con el GT1b del VHC con cirrosis y deterioro hepático leve (categoría A de Child-Pugh) sin tratamiento previo o que no alcanzaron una SVR con tratamiento previo con pegIFN/RBV. Los sujetos recibieron VIEKIRA PAK sin RBV durante 12 semanas. Los sujetos tratados tenían una mediana de edad de 61 años (intervalo: 26 a 78); incluidos 45 % de pacientes que no habían recibido tratamiento previamente y 55 % que había recibido tratamiento con pegIFN/RBV; el 25 % tenía ≥65 años de edad; el 62 % eran hombres, el 12 % era de raza negra/afroamericana; el 5 % eran hispanos o latinos; el 28 % tenía un índice de masa corporal de al menos 30 kg por m<sup>2</sup>; el 40 % de los pacientes se inscribió en centros de los EE. UU.; el 22 % presentó recuentos de plaquetas de menos de 90 x 10<sup>9</sup> por litro; el 17 % tuvo una albúmina inferior a 35 g/l; el 92 % presentó niveles de ARN del VHC inicial de al menos 800,000 UI por ml; el 83 % tuvo un genotipo IL28B no CC (rs12979860).

La Tabla 13 presenta los resultados del tratamiento para los sujetos sin tratamiento previo infectados con el GT1a y el GT1b, y para los sujetos con tratamiento previo. En los sujetos con una infección por GT1a, la diferencia general en la tasa de SVR12 entre 24 y 12 semanas de tratamiento con VIEKIRA PAK con RBV fue de +6 % con un intervalo de confianza del 95 %, de -0.1 % a +13 %, con diferencias que varían por antecedentes de pretratamiento.

**Tabla 13. TURQUOISE-II y TURQUOISE III: SVR12 para sujetos con infección crónica por el genotipo 1 del VHC, con cirrosis compensada, sin tratamiento previo o con tratamiento previo con pegIFN/RBV**

	GT1a (TURQUOISE-II)		GT1b (TURQUOISE-III)
	VIEKIRA PAK con RBV durante 24 semanas % (n/N)	VIEKIRA PAK con RBV durante 12 semanas % (n/N)	VIEKIRA PAK sin RBV durante 12 semanas % (n/N)
<b>SVR12</b>	95 % (115/121)	89 % (124/140)	100 % (60/60)
<b>Resultado para los sujetos sin SVR12</b>			
VF durante el tratamiento	2 % (3/121)	<1 % (1/140)	0
Recaída	1 % (1/116)	8 % (11/135)	0
Otro	2 % (2/121)	3 % (4/140)	0
<b>SVR12 para sujetos sin tratamiento previo</b>	95 % (53/56)	92 % (59/64)	100 % (27/27)
<b>SVR12 por experiencia previa con pegIFN</b>			100 % (33/33)
Sujetos con respuesta nula	93 % (39/42)	80 % (40/50)	100 % (7/7)
Sujetos con respuesta parcial	100 % (10/10)	100 % (11/11)	100 % (5/5)
Sujetos con recaída	100 % (13/13)	93 % (14/15)	100 % (3/3)

## 14.4 Efecto de las reducciones de dosis de ribavirina en SVR12

El 7 % de los sujetos (101/1551) tratados con VIEKIRA PAK con RBV tuvieron un ajuste de la dosis de RBV debido a una disminución del nivel de hemoglobina; de estos, el 98 % (98/100) alcanzó una SVR12.

## 14.5 Ensayo clínico de receptores de trasplante de hígado seleccionados (CORAL-I)

Se administró VIEKIRA PAK con RBV durante 24 semanas a 34 receptores de trasplante de hígado infectados por el GT1 del VHC quienes se inscribieron al menos 12 meses después del trasplante y que tenían una función hepática normal y fibrosis leve (grado de fibrosis de F2 o menos de Metavir). La dosis inicial de RBV se dejó a criterio del investigador, siendo 600 a 800 mg por día el intervalo de dosis seleccionado con mayor frecuencia al inicio del tratamiento con VIEKIRA PAK y al fin del tratamiento.

De los 34 sujetos inscritos (29 con una infección por el GT1a del VHC y 5 con una infección por el GT1b del VHC), (97 %) alcanzaron la SVR12 (el 97 % de los sujetos con una infección por el GT1a y el 100 % de los sujetos con una infección por el GT1b). Un sujeto con infección por el GT1a del VHC sufrió una recaída posterior al tratamiento.

#### **14.6 Ensayo clínico en sujetos con una coinfección por VHC/VHI-1 (TURQUOISE-I)**

En un ensayo clínico abierto, se trataron 63 sujetos con infección por el GT1 del VHC coinfectados con VIH-1 durante 12 o 24 semanas con VIEKIRA PAK en combinación con RBV. Los sujetos recibieron un régimen de terapia antirretroviral (antiretroviral therapy, ART) estable para VIH-1 que incluyó fumarato de disoproxilo de tenofovir más emtricitabina o lamivudina, administrada con atazanavir o raltegravir reforzados con ritonavir. Los sujetos que recibían atazanavir detuvieron el componente de ritonavir de su régimen de ART para el VIH-1 al iniciar el tratamiento con VIEKIRA PAK en combinación con RBV. El atazanavir se tomaba con la dosis matutina de VIEKIRA PAK. El componente de ritonavir del régimen de ART para el VIH-1 se reinició una vez completado el tratamiento con VIEKIRA PAK y RBV.

Los sujetos tratados tenían una mediana de edad de 51 años (intervalo: 31 a 69); el 24 % de los sujetos era de raza negra; el 81 % de los sujetos tenía un genotipo IL28B (rs12979860) no CC; el 19 % de los sujetos tenía cirrosis compensada; el 67 % de los sujetos no había recibido tratamiento previo para el VHC; el tratamiento previo con pegIFN/RBV del 33 % de los sujetos había fracasado; el 89 % de los sujetos tenía una infección por el genotipo 1a del VHC.

Las tasas de SVR12 fueron del 91 % (51/56) para los sujetos con una infección por el GT1a del VHC y el 100 % (7/7) para aquellos con infección por el GT1b del VHC. De los 5 sujetos que no respondieron, 1 experimentó un rebrote virológico, 1 abandonó el tratamiento, 1 experimentó una recaída y 2 sujetos tuvieron indicios de una nueva infección por el VHC posterior al tratamiento.

Un sujeto tuvo >400 copias/ml de ARN del VIH-1 confirmadas durante el período posterior al tratamiento. Este sujeto no presentó ningún indicio de resistencia al régimen de ART. Ningún sujeto cambió su régimen de ART debido a una pérdida de supresión del ARN del VIH-1 en plasma.

#### **14.7 Durabilidad de la respuesta**

En un ensayo clínico abierto, el 92 % de los sujetos (526/571) que recibieron varias combinaciones de los antivirales de acción directa incluidos en VIEKIRA PAK con o sin RBV alcanzaron una SVR12, y el 99 % de aquellos que alcanzaron la SVR12 mantuvieron su respuesta hasta 48 semanas posterior al tratamiento (SVR48).

### **16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN**

VIEKIRA PAK™ (tabletas de ombitasvir, paritaprevir y ritonavir; tabletas de dasabuvir) se entrega en una caja mensual para un total de 28 días de terapia. Cada caja mensual contiene cuatro cajas semanales. Cada caja semanal contiene siete paquetes de dosis diarias.

Cada paquete de dosis diaria resistente a la manipulación de los niños contiene cuatro tabletas: dos tabletas de 12.5/75/50 mg de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir, y dos tabletas de 250 mg de dasabuvir, e indica qué tabletas deben tomarse por la mañana y cuáles por la noche. El número NDC es 0074-3093-28.

Las tabletas de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir de 12.5/75/50 mg son de color rosado, recubiertas con película, de forma oblonga biconvexa, con el grabado "AV1" en un lado. Las tabletas de dasabuvir de 250 mg son de color beige, recubiertas con película, de forma ovalada, con el grabado "AV2" en un lado.

Almacénelas a 30 °C (86 °F) o menos.

### **17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE**

Indique al paciente que lea el prospecto para el paciente aprobado por la FDA (Guía del medicamento).

Informe a los pacientes que revisen la Guía del medicamento para la ribavirina (*consulte Advertencias y precauciones [5.3]*).

#### **Riesgo de elevaciones de ALT o descompensación e insuficiencia hepática**

Informe a los pacientes que deben estar atentos a los signos tempranos de advertencia de inflamación hepática, como fatiga, debilidad, falta de apetito, náuseas y vómitos; así como a los signos tardíos, tales como ictericia, confusión, hinchazón abdominal y cambio de coloración en las heces; y que deben consultar a su profesional de atención médica de inmediato si se producen dichos síntomas (*consulte Advertencias y precauciones [5.1 y 5.2] y Reacciones adversas [6]*).

#### **Embarazo**

Indique a los pacientes que tomen VIEKIRA PAK con ribavirina para evitar embarazos durante el tratamiento y durante 6 meses luego de haber dejado la ribavirina. Informe a los pacientes que deben notificar a su médico de inmediato en caso de embarazo (*consulte Uso en poblaciones específicas [8.1]*).

#### **Interacciones farmacológicas**

Informe a los pacientes que VIEKIRA PAK puede interactuar con algunos fármacos; por consiguiente, se debe aconsejar a los pacientes que informen a su médico el uso de cualquier medicamento con o sin prescripción o producto a base de hierbas (*consulte Contraindicaciones [4], Advertencias y precauciones [5.4] e Interacciones farmacológicas [7]*).

Informe a las pacientes que los anticonceptivos que contienen etinilestradiol están contraindicados con VIEKIRA PAK (*consulte Contraindicaciones [4] y Advertencias y precauciones [5.2]*).

#### **Administración**

Indique a los pacientes que tomen VIEKIRA PAK todos los días en horas programadas con una comida sin tener en cuenta el contenido de grasas o calorías (*consulte Dosificación y Administración [2.1]*).

Informe a los pacientes que es importante que no se olviden de las dosis, ni las omitan y que tomen VIEKIRA PAK durante el tiempo que recomiende el médico.

Fabricado por AbbVie Inc., North Chicago, IL 60064.

VIEKIRA PAK y NORVIR son marcas comerciales de AbbVie Inc. Todas las otras marcas mencionadas son marcas comerciales de sus respectivos propietarios y no son marcas comerciales de AbbVie Inc. Los fabricantes de estas marcas no están afiliados y no respaldan a AbbVie Inc. ni a sus productos.

© 2016 AbbVie Inc. Todos los derechos reservados.

Ref.: 03-B366

046-1863407 **VERSIÓN MAESTRA EN INGLÉS**

046-1869455 **VERSIÓN MAESTRA EN ESPAÑOL**



**GUÍA DEL MEDICAMENTO  
VIEKIRA PAK™ (vi-kí-ra-pak)  
(tabletas de ombitasvir, paritaprevir y  
ritonavir; tabletas de dasabuvir),  
embalado conjuntamente para uso oral**

**Importante: Si toma VIEKIRA PAK en combinación con ribavirina, también debe leer la Guía del medicamento que se incluye con la ribavirina.**

**¿Cuál es la información más importante que debo saber acerca de VIEKIRA PAK?**

VIEKIRA PAK puede causar problemas graves de hígado, especialmente en personas con determinados tipos de cirrosis. Estos problemas de hígado pueden derivar en la necesidad de un trasplante de hígado o pueden conducir a la muerte. VIEKIRA PAK puede causar aumentos en los resultados de los análisis de sangre de la función hepática, especialmente si usted usa medicamentos que contienen etinilestradiol (como algunos productos anticonceptivos).

- Debe interrumpir el uso de medicamentos que contienen etinilestradiol antes de empezar el tratamiento con VIEKIRA PAK. Consulte la sección "**¿Quién no debe tomar VIEKIRA PAK?**", para ver una lista de estos medicamentos.
- Si usted usa estos medicamentos como un método anticonceptivo, debe utilizar otro método anticonceptivo durante el tratamiento con VIEKIRA PAK y durante unas **2** semanas después de finalizar el tratamiento con VIEKIRA PAK. Su médico le indicará cuándo puede empezar a tomar los medicamentos que contengan etinilestradiol.
- Su médico le debe realizar análisis de sangre para verificar la función hepática durante las primeras 4 semanas del tratamiento con VIEKIRA PAK y después según sea necesario.
- Su médico puede decirle que deje de tomar VIEKIRA PAK si usted muestra signos o síntomas de problemas de hígado.
- Avísele de inmediato a su médico si desarrolla cualquiera de los siguientes síntomas, o si estos empeoran durante el tratamiento con VIEKIRA PAK:

- cansancio
- debilidad
- pérdida de apetito
- náuseas y vómitos
- color amarillento de la piel o los ojos
- cambios de color en las deposiciones
- confusión
- hinchazón de la zona estomacal

**¿Qué es VIEKIRA PAK?**

- VIEKIRA PAK es un medicamento de venta con receta que se usa con o sin ribavirina para tratar a personas que padecen infección por el virus de la hepatitis C (VHC) crónica de genotipo 1 (que dura mucho tiempo).
- VIEKIRA PAK puede usarse en personas con cirrosis compensada.
- VIEKIRA PAK no está indicado en personas con cirrosis avanzada (descompensada). Si tiene cirrosis, hable con su médico antes de empezar a tomar VIEKIRA PAK. VIEKIRA PAK no está indicado para personas con ciertos tipos de problemas de hígado.
- VIEKIRA PAK contiene 2 tipos diferentes de tabletas:
  - La tableta de color rosado contiene los medicamentos ombitasvir, paritaprevir y ritonavir
  - La tableta de color beige contiene dasabuvir

Se desconoce si tomar VIEKIRA PAK es seguro y efectivo en niños menores de 18 años.

## ¿Quién no debe tomar VIEKIRA PAK?

**No tome VIEKIRA PAK si usted:**

- **Tiene determinados problemas de hígado.**
- **Utiliza cualquiera de los medicamentos siguientes:**
  - clorhidrato de alfuzosina (Uroxatral®)
  - carbamazepina (Carbatrol®, Epitol®, Equetro®, Tegretol®, TEGRETOL-XR®, TERIL®)
  - cisaprida (Propulsid®)
  - colchicina (Colcrys®) en pacientes que tienen ciertos problemas renales o hepáticos
  - dronedarona (Multaq®)
  - efavirenz (Atripla®, Sustiva®)
  - medicamentos que contienen derivados del cornezuelo del centeno, como:
    - tartrato de ergotaminae (Cafergot®, Ergomar®, Ergostat®, Medihaler®, Migergot®, Wigraine®, Wigrettes®)
    - mesilato de dihidroergotamina (D.H.E. 45®, Migranal®)
    - metilergonovina (Ergotrate®, Methergine®)
  - medicamentos que contienen etinilestradiol:
    - píldoras o parches anticonceptivos combinados, como Lo Loestrin® FE, Norinyl®, Ortho Tri-Cyclen Lo®, Ortho Evra®
    - anillos vaginales hormonales como NuvaRing®
    - el medicamento de terapia de reemplazo hormonal, Fem HRT®
  - gemfibrozil (Lopid®)
  - lovastatina (Advicor®, Altoprev®, Mevacor®)
  - lurasidona (Latuda®)
  - midazolam, tomado por vía oral
  - fenitoína, (Dilantin®, Phenytek®)
  - fenobarbital (Luminal®)
  - pimozida (Orap®)
  - ranolazina (Ranexa®)
  - rifampicina (Rifadin®, Rifamate®, Rifater®, Rimactane®)
  - citrato de sildenafil (Revatio®), si lo toma para la hipertensión de la arteria pulmonar (PAH)
  - simvastatina (Simcor®, Vytorin®, Zocor®)
  - hierba de San Juan (Hypericum perforatum) o un producto que la contenga
  - triazolam (Halcion®)
- **Ha tenido una erupción cutánea intensa después de tomar ritonavir (Norvir®).**

## ¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar VIEKIRA PAK?

**Antes de tomar VIEKIRA PAK informe a su médico acerca de todas sus enfermedades, lo que incluye lo siguiente:**

- Tiene problemas de hígado además de la infección con hepatitis C. **Consulte "¿Quién no debe tomar VIEKIRA PAK?"**.
- Tiene una infección por el VIH.
- Ha recibido un trasplante de hígado. Si toma los medicamentos tacrolimús (Prograf®) o ciclosporina (Gengraf®, Neoral®, Sandimmune®) para ayudar a prevenir un rechazo del hígado trasplantado, la cantidad de esos medicamentos que hay en la sangre puede aumentar durante el tratamiento con VIEKIRA PAK.
  - Su médico debe verificar sus niveles sanguíneos de tacrolimús o ciclosporina y, si es necesario, posiblemente cambiar la dosis de estos medicamentos o la frecuencia con que los toma.
  - Cuando termine de tomar VIEKIRA PAK o si debe suspenderlo por cualquier razón, su médico deberá indicarle qué dosis de tacrolimús o ciclosporina debe tomar y con qué frecuencia.
- Está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si VIEKIRA PAK dañará al bebé en gestación. **Si toma VIEKIRA PAK en combinación con ribavirina, también debe leer la Guía del medicamento de la ribavirina para ver información importante sobre el embarazo.**
- Está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si VIEKIRA PAK pasa a la leche materna. Hable con su médico sobre la mejor manera de alimentar a su bebé si usted está tomando VIEKIRA PAK.

**Informe a su médico sobre todos los medicamentos que utiliza**, incluidos los medicamentos de venta bajo receta y los de venta libre, las vitaminas y los suplementos a base de hierbas. Algunos medicamentos interactúan con VIEKIRA PAK. **Mantenga una lista de sus medicamentos para mostrársela a su médico y a su farmacéutico.**

- Puede pedirle a su médico o a su farmacéutico una lista de los medicamentos que interactúan con VIEKIRA PAK.
- **No comience a utilizar un nuevo medicamento sin informar a su médico.** Su médico puede informarle si es seguro tomar VIEKIRA PAK con otros medicamentos.

- Cuando termine el tratamiento con VIEKIRA PAK:
  - Si su médico cambió la dosis de uno de sus medicamentos habituales durante el tratamiento con VIEKIRA PAK: pregúntele a su médico cuándo debe volver a administrar la dosis original después de terminar el tratamiento con VIEKIRA PAK.
  - Si su médico le indicó que interrumpiera uno de sus medicamentos habituales durante el tratamiento con VIEKIRA PAK: pregúntele a su médico si debe empezar a usar de nuevo esos medicamentos después de que haya terminado el tratamiento con VIEKIRA PAK.

### ¿Cómo debo tomar VIEKIRA PAK?

- Tome VIEKIRA PAK™ (tabletas de ombitasvir, paritaprevir y ritonavir; tabletas de dasabuvir) exactamente como le indique su médico. No cambie la dosis.
- No deje de tomar VIEKIRA PAK sin hablar antes con su médico.
- Tome las tabletas de VIEKIRA PAK todos los días con una comida.
- VIEKIRA PAK se ofrece en cajas **mensuales que contienen medicación suficiente para 28 días**.
- Cada caja mensual de VIEKIRA PAK contiene **4 cajas más pequeñas**.
- Cada una de las 4 cajas más pequeñas contiene suficientes **paquetes de dosis diarias** del medicamento resistentes a la manipulación de los niños para **7 días (1 semana)**.
- Cada **paquete de dosis diaria** contiene todo su medicamento VIEKIRA PAK para **1 día** (4 tabletas). Siga las instrucciones de cada paquete de dosis diaria acerca de cómo retirar las tabletas.
- Tome las tabletas de VIEKIRA PAK con una comida, de la siguiente manera:
  - Tome las **2** tabletas de color rosado (ombitasvir, paritaprevir y ritonavir), con **1** de las tabletas de color beige (dasabuvir), aproximadamente a la misma hora cada mañana.
  - Tome la **segunda** tableta de color beige (dasabuvir), aproximadamente a la misma hora cada noche.
- Es importante que no se olvide de las dosis de VIEKIRA PAK durante el tratamiento ni las omita.
- Si toma demasiado VIEKIRA PAK, llame a su médico o acuda a la sala de emergencias del hospital más cercano inmediatamente.

### ¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de VIEKIRA PAK?

**VIEKIRA PAK puede provocar efectos secundarios graves. Consulte "¿Cuál es la información más importante que debo saber acerca de VIEKIRA PAK?"**

Los efectos secundarios frecuentes de VIEKIRA PAK cuando se toma con ribavirina incluyen:

- cansancio
- náuseas
- picazón
- reacciones cutáneas como enrojecimiento o erupción
- problemas relacionados con el sueño
- sensación de debilidad

Los efectos secundarios frecuentes de VIEKIRA PAK cuando se toma sin ribavirina incluyen:

- náuseas
- picazón
- problemas relacionados con el sueño

Estos no son todos los efectos secundarios posibles de VIEKIRA PAK. Llame a su médico para recibir asesoramiento médico acerca de los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios a la FDA llamando al 1-800-FDA-1088.

### ¿Cómo debo almacenar VIEKIRA PAK?

- Almacene VIEKIRA PAK a 86 °F (30 °C) o menos.

**Conserve VIEKIRA PAK y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

### Información general sobre el uso seguro y efectivo de VIEKIRA PAK

A veces, los medicamentos se recetan con fines distintos a los detallados en la Guía del medicamento. No use VIEKIRA PAK para una enfermedad que no sea para la que fue recetado. No administre VIEKIRA PAK a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted. Puede causarles daño. Puede pedirle a su farmacéutico o a su médico información sobre VIEKIRA PAK publicada para profesionales de la salud.

## ¿Cuáles son los ingredientes de VIEKIRA PAK?

### Tabletas de ombitasvir, paritaprevir y ritonavir:

**Ingredientes activos:** ombitasvir, paritaprevir y ritonavir.

**Ingredientes inactivos:** copovidona, valor K 28, vitamina E polietilenglicol succinato, propilenglicol monolaurato Tipo I, sorbitan monolaurato, dióxido de silicio coloidal/sílice anhidra coloidal, estearil fumarato de sodio, alcohol polivinílico, polietilenglicol 3350/macrogol 3350, talco, dióxido de titanio y óxido de hierro rojo.

### Tabletas de dasabuvir:

**Ingredientes activos:** dasabuvir

**Ingredientes inactivos:** celulosa microcristalina (D50-100 um), celulosa microcristalina (D50-50 um), lactosa monohidrato, copovidona, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal/sílice anhidra coloidal, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol 3350/macrogol 3350, talco y óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo y óxido de hierro negro.

Fabricado por AbbVie Inc., North Chicago, IL 60064.

VIEKIRA PAK y NORVIR son marcas comerciales de AbbVie Inc. Todas las otras marcas mencionadas son marcas comerciales de sus respectivos propietarios y no son marcas comerciales de AbbVie Inc. Los fabricantes de estas marcas no están afiliados y no respaldan a AbbVie Inc. ni a sus productos. Para obtener más información, visite [www.viekira.com](http://www.viekira.com) o llame al 1-844-484-3547.

Esta Guía del medicamento fue aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos.

Revisado: junio de 2016

Ref.: 03-B366

046-1863407 **VERSIÓN MAESTRA EN INGLÉS**

046-1869455 **VERSIÓN MAESTRA EN ESPAÑOL**

abbvie