



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N°

10970

BUENOS AIRES,

05 OCT. 2016

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-006548-16-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ABBVIE S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada VIEKIRA PAK / OMBITASVIR - PARITAPREVIR - RITONAVIR / DASABUVIR, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO, OMBITASVIR 12,5 mg - PARITAPREVIR 75,0 mg - RITONAVIR 50,0 mg / DASABUVIR (COMO DASABUVIR SODICO) 250 mg, aprobada por Certificado N° 57.830.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

10970

certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada VIEKIRA PAK / OMBITASVIR - PARITAPREVIR - RITONAVIR / DASABUVIR, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO, OMBITASVIR 12,5 mg - PARITAPREVIR 75,0 mg - RITONAVIR 50,0 mg / DASABUVIR (COMO DASABUVIR SODICO) 250 mg aprobada por Certificado N° 57.830 y Disposición N° 9911/15, propiedad de la firma ABBVIE S.A.,



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

1 0 9 7 0

cuyos textos constan de fojas 464 a 558, para los prospectos y de fojas 559 a 573, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 9911/15 los prospectos autorizados por las fojas 464 a 495 y la información para el paciente autorizada por las fojas 559 a 563, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 57.830 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-006548-16-6

DISPOSICIÓN N°

Jfs

1 0 9 7 0

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**1.097.0** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 57.830 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ABBVIE S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: VIEKIRA PAK / OMBITASVIR - PARITAPREVIR - RITONAVIR / DASABUVIR, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO, OMBITASVIR 12,5 mg - PARITAPREVIR 75,0 mg - RITONAVIR 50,0 mg / DASABUVIR (COMO DASABUVIR SODICO) 250 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 9911/15.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-011616-15-9.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	e Anexo de Disposición N° 4013/15.	Prospectos de fs. 464 a 558, corresponde desglosar de fs. 464 a 495. Información para el paciente de fs. 559 a 573, corresponde desglosar de fs. 559 a 563.-

[Handwritten signatures and marks]



"2016 - Año del Bicentenario de la Declaración de la Independencia Nacional"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ABBVIE S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 57.830 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de **05.OCT. 2016**

Expediente N° 1-0047-0000-006548-16-6

DISPOSICIÓN N° **1 0 9 7 0**

Jfs

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



05 OCT. 2016

PROYECTO DE PROSPECTO

VIEKIRA PAK

OMBITASVIR/PARITAPREVIR/RITONAVIR 12,5/75/50 mg comprimidos recubiertos

DASABUVIR 250 mg comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada - Lista 03093

Código ATC J05A

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubiertos de Ombitasvir, Paritaprevir y Ritonavir contiene: Ombitasvir 12,5 mg, Paritaprevir 75,0 mg, Ritonavir 50,0 mg. Excipientes: Copovidona K 28 849,2 mg, Vitamina E polietilenglicol succinato 42,5 mg, monolaurato de opilenglicol tipo I 10 mg, monolaurato de sorbitán 33,3 mg, dióxido de silicio coloidal / sílice coloidal anhidro 10,8 mg, estearil fumarato sódico trazas. Cubierta: Opadry II Rosa 85F140088 32,5 mg (alcohol polivinílico 46,94 %P/P, polietilenglicol 3350 / macrogol 3350 23,70 %P/P, talco 17,36 %P/P, dióxido de titanio 11,90 %P/P, óxido de hierro rojo 0,10 %P/P).

Cada comprimido recubierto de Dasabuvir contiene: Dasabuvir sódico 270,26 mg (equivalente a 250 mg de dasabuvir). Excipientes: celulosa microcristalina 207,76 mg, lactosa monohidratada 47,30 mg, copovidona K28 101,35 mg, croscarmelosa sódica 33,78 mg, dióxido de silicio coloidal / sílice coloidal anhidro 4,05 mg, estearato de magnesio 11,15 mg. Cubierta: Opadry II Beige 85F97497 21 mg (alcohol polivinílico 40 %P/P, dióxido de titanio 21,55 %P/P, polietilenglicol 3350 / macrogol 3350 20,20 %P/P, talco 14,80 %P/P, amarillo óxido de hierro 3,0 %P/P, rojo óxido de hierro 0,35 %P/P, negro óxido de hierro 0,10 %P/P).

Acción Terapéutica: Antiviral de uso sistémico

INDICACIONES Y USO

VIEKIRA PAK con o sin ribavirina está indicado en el tratamiento de pacientes con infección por genotipo 1 del virus de la hepatitis C crónica (HCV) incluyendo aquéllos con cirrosis compensada.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Controles antes de iniciar el tratamiento con VIEKIRA PAK.

Antes de iniciar tratamiento con VIEKIRA PAK, evaluar las evidencias clínicas y pruebas de laboratorio para descompensación hepática (Vease Advertencias y Precauciones).

Dosis recomendada en adultos

VIEKIRA PAK es un comprimido de dosis fijas combinado de ombitasvir, paritaprevir y ritonavir coempacado con comprimidos de dasabuvir.

La dosis oral recomendada de VIEKIRA PAK es dos comprimidos de ombitasvir, paritaprevir y ritonavir una vez al día (en la mañana) y un comprimido de dasabuvir dos veces al día (mañana y noche). Tomar VIEKIRA PAK con una comida independientemente del contenido graso o calórico [ver Farmacología Clínica].

VIEKIRA PAK es usado en combinación con ribavirina (RBV) en ciertas poblaciones de pacientes (ver Tabla 1). Cuando se administra con VIEKIRA PAK, la dosis recomendada de RBV está basada en el peso: 1000 mg para sujetos <75 kg y 1200 mg/día para aquéllos ≥75 kg, divididos y administrados dos veces al día con las comidas. Para modificaciones de dosis de ribavirina, referirse a la información de prescripción de ribavirina.

Dra. María Pilar Barrera
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
AbbVie S.A.

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Directora Técnica
AbbVie S.A.



Se debe informar a los pacientes que en caso de olvido de dosis de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, la dosis prescrita debe ser tomada dentro de las 12 horas del esquema establecido a la dosis omitida. En caso de que dasabuvir sea olvidado, la dosis prescrita debe ser tomada dentro de las 6 horas del esquema establecido a la dosis omitida.

Si han transcurrido mas de 12 horas desde que la dosis de ombitasvir/partitaprevir/ritonavir deberían ser tomadas o mas de 6 horas desde que la dosis de dasabuvir debería ser usualmente tomada, la dosis omitida no debe ser tomada y el paciente debe continuar con su próxima dosis tal cual ha sido establecido en el esquema posologico

Para pacientes con co-infección HCV/HIV-1, seguir las recomendaciones de dosificación de Tabla 1. Referirse a *Interacciones Medicamentosas* para recomendaciones de dosificación de drogas antivirales HIV-1 concomitantes.

La Tabla 1 muestra el régimen y duración de tratamiento recomendado de VIEKIRA PAK basado en la población de pacientes.

Tabla 1. Régimen y Duración del Tratamiento por Población de Paciente (Tratamiento-naïve o experimentado con interferón

Población de Pacientes	Tratamiento*	Duración
Genotipo 1a, sin cirrosis	VIEKIRA PAK + ribavirina	12 semanas
Genotipo 1a, con cirrosis compensada	VIEKIRA PAK + ribavirina	24 semanas**
Genotipo 1b, sin cirrosis	VIEKIRA PAK	12 semanas
Genotipo 1b, con cirrosis compensada	VIEKIRA PAK	12 semanas***

*Nota: Seguir las recomendaciones de dosificación de genotipo 1a en pacientes con un subtipo de genotipo 1 desconocido o con infección por genotipo 1 combinada.
 **VIEKIRA PAK administrado con ribavirina por 12 semanas puede ser considerado para algunos pacientes basado en historia de tratamientos previos [Ver Estudios Clínicos].
 ***VIEKIRA PAK administrado sin ribavirina por 12 semanas en pacientes genotipo 1 b cirróticos basado en estudio M14-490 (Turquoise-III)

Uso en receptores de trasplante hepático: En receptores de trasplante hepático con función hepática normal y fibrosis moderada (Puntaje de fibrosis Metavir ≤ 2), la duración recomendada de VIEKIRA PAK con ribavirina es 24 semanas, independientemente del subtipo de genotipo 1 de HCV. Bajas dosis de ribavirina al inicio pueden ser apropiadas. En el estudio post trasplante, la dosis de ribavirina debe ser individualizada y la mayoría de los sujetos recibieron 600 a 800 mg por día (Ver Estudios Clínicos). Cuando VIEKIRA PAK es administrado con inhibidores de calcineurina en receptores de trasplante hepático, requiere ajuste de dosis de inhibidores de calcineurina [ver *Interacciones Medicamentosas*].

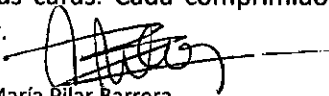
Uso en Insuficiencia Renal: No requiere ajuste de dosis de Viekira PAK en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa. , **incluyendo aquellos en régimen de hemodialisis**. Para pacientes que requieren ribavirina, deberá referirse a la información para prescribir ribavirina usada en pacientes con insuficiencia renal

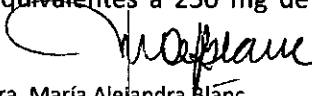
Insuficiencia Hepática: VIEKIRA PAK está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave (Child-Pugh B y C) [ver *Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones Uso en Poblaciones Específicas, y Farmacología Clínica*].

FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

VIEKIRA PAK es un comprimido de dosis fijas combinado de ombitasvir, paritaprevir y ritonavir coempacado con comprimidos de dasabuvir.

- Los comprimidos de ombitasvir, paritaprevir y ritonavir 12,5/75/50 mg son comprimidos recubiertos de color rosa, de forma oblonga, biconvexos, con logo "AV1" en una de sus caras.
- Los comprimidos de dasabuvir 250 mg son comprimidos recubiertos de color beige, de forma oval, con el logo "AV2" en uno de sus caras. Cada comprimido contiene 270,3 mg de dasabuvir sódico monohidrato equivalentes a 250 mg de dasabuvir.


 Dra. María Pilar Barrera
 Farmacéutica – Co-Directora Técnica
 AbbVie S.A.


 Dra. María Alejandra Blánc
 Farmacéutica – Directora Técnica
 AbbVie S.A.

CONTRAINDICACIONES

VIEKIRA PAK está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave (Child-Pugh B y C), debido al riesgo de toxicidad potencial [ver Advertencias y Precauciones, Uso en Poblaciones Específicas y Farmacología Clínica].

Si VIEKIRA PAK es administrado con ribavirina, las contraindicaciones de ribavirina también aplican a este régimen de combinación. Referirse a la información de prescripción de ribavirina para lista de contraindicaciones de ribavirina.


VIEKIRA PAK está contraindicado con:

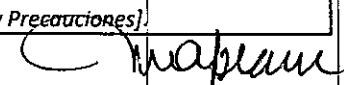
- Fármacos altamente dependientes de CYP3A para su clearance y cuyas concentraciones plasmáticas elevadas están asociadas con eventos serios o que causen riesgo de muerte.
- Fármacos inductores potentes de CYP3A y CYP2C8 que pueden causar reducción de eficacia de VIEKIRA PAK.
- Fármacos inhibidores potentes de CYP2C8 que pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de Dasabuvir causando riesgo de prolongación QT.

La tabla 2 lista los fármacos contraindicados con VIEKIRA PAK [ver Interacciones Medicamentosas].

Tabla 2. Fármacos que están contraindicados con VIEKIRA PAK

Clase Terapéutica	Fármaco(s) dentro de la clase que son contraindicados	Observaciones Clínicas
Tratamiento complementario de Angina pectoris	Ranolazina	La coadministración con inhibidores del Cit P450 (CYP) 3A4 tales como ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, telitromicina, inhibidores de la Proteasa antiretrovirales destinados al tratamiento del HIV, claritromicina, telitromicina, y nefazodona esta contraindicada
Antagonistas de adrenoreceptores alfa-1	Alfuzosina HCL	Potencial hipotensión.
Antiarrítmicos	Dronedarona	La coadministración con inhibidores del Cit P450 (CYP) 3A4 tales como ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, telitromicina, claritromicina, nefazodona y ritonavir esta contraindicada. La administración de dosis repetidas diarias de 200 mg de Ketoconazol incrementa 17 veces los niveles de dronedarona.
Anti-gota	Colchicina	Posibilidad de reacciones graves y / o potencialmente mortales en pacientes con insuficiencia renal y / o hepática.
Anticonvulsivantes	Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital	La exposición a ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir puede disminuir, causando pérdida potencial de actividad terapéutica de VIEKIRA PAK.
Agente antihiperlipidémico	Gemfibrozilo	Incrementa 10-veces en la exposición a dasabuvir lo cual puede incrementar el riesgo de prolongación QT.
Antimicobacterianos	Rifampicina	La exposición a ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir puede disminuir, causando pérdida potencial de actividad terapéutica de VIEKIRA PAK.
Antisicóticos	Lurasidona	El uso concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (boceprevir, claritromicina, cobicistat, indinavir, itraconazol, ketoconazol, nefazodona, Nelfnavir, posaconazol, ritonavir, saquinavir, telaprevir, telitromicina, voriconazol junto con inductores potentes del CYP3A4 (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, hierbas de St John 8Hypericum perforatum) esta contraindicado
Derivados del Ergot	Ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina, metilergonovina	Toxicidad ergotamínica aguda caracterizada por vasoespasmo e isquemia tisular se ha asociado a la coadministración de ritonavir y ergonovina, ergotamina, dihidroergotamina o metilergonovina.
Productos con Etilnilestradiol	Fármacos que contengan	Potencial de elevaciones de ALT [ver Advertencias y Precauciones]


Dra. María Pilar Barrera
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
AbbVie S.A.


Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Directora Técnica
AbbVie S.A.



	etinilestradiol como por ejemplo anticonceptivos orales combinados		
Agentes Motilidad Gastrointestinal	Cisaprida	Posibilidad de reacciones graves y/o potencialmente serias como arritmias cardíacas	
Productos herbarios	Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	La exposición a ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir puede disminuir, causando pérdida potencial de actividad terapéutica de VIEKIRA PAK.	
Inhibidores de HMG-CoA Reductasa	Lovastatina, Simvastatina	Potencial de miopatía incluyendó rabdomiólisis.	
Neurolépticos	Pimozida	Potencial de arritmias cardíacas.	
Inhibidor no-nucleósido de transcriptasa reversa	Efavirenz	La coadministración de regímenes a base de efavirenz con paritaprevir, ritonavir y dasabuvir fue pobremente tolerado y produjo elevación de enzimas hepáticas.	
Inhibidor de fosfodiesterasa-5 (PDE5)	Sildenafil, cuando es administrado para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar (HAP)	Potencial aumentado de eventos adversos asociados con sildenafil tales como alteraciones visuales, hipotensión, priapismo y síncope.	
Sedantes/hipnóticos	Triazolam Midazolam oral	Triazolam y midazolam oral son extensivamente metabolizados por CYP3A4. La coadministración de triazolam o midazolam oral con VIEKIRA PAK pueden causar grandes incrementos de la concentración de estas benzodiazepinas. Existe riesgo de eventos serios o de riesgo de muerte tales como sedación prolongada o incrementada o depresión respiratoria.	

- VIEKIRA PAK está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a ritonavir (ejemplo, necrólisis epidérmica tóxica (TEN) o síndrome de Stevens-Johnson).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Riesgo de Descompensación Hepática e Insuficiencia Hepática en Pacientes con Cirrosis

Descompensación hepática e insuficiencia hepática, incluyendo el trasplante de hígado o muerte, han sido reportadas en evaluación post-comercialización en pacientes tratados con VIEKIRA PAK. La mayoría de los pacientes con estos resultados graves tenían evidencia de cirrosis avanzada antes de iniciar el tratamiento con VIEKIRA PAK. Los casos notificados generalmente ocurrieron dentro de una a cuatro semanas desde el inicio del tratamiento y se caracterizaron por la aparición repentina de la elevación de los niveles de bilirrubina directa en suero, sin elevaciones de ALT en asociación con síntomas y signos clínicos de descompensación hepática. Debido a que estos eventos son reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a los fármacos.

VIEKIRA PAK está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child-Pugh B y C)[véase Contraindicaciones, Reacciones Adversas, Uso en poblaciones específicas y Farmacología Clínica].

Para los pacientes con cirrosis:

- Monitorear Los signos y síntomas clínicos de descompensación hepática (como ascitis, encefalopatía hepática, hemorragia por varices).
- Pruebas de laboratorio hepática incluyendo los niveles de bilirrubina directa deben ser realizados al inicio del tratamiento (estudios basales) y durante las primeras 4 semanas de inicio del tratamiento y como este clínicamente indicado a partir de entonces.
- Discontinúe VIEKIRA PAK en pacientes que desarrollan evidencia de descompensación hepática.

Riesgo incrementado de elevaciones de ALT

Durante los estudios clínicos de VIEKIRA PAK con o sin ribavirina, se produjeron elevaciones de ALT hasta más de 5 veces el

Dra. María Pilar Barrera
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
AbbVie S.A.

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Directora Técnica
AbbVie S.A.

límite superior normal (ULN) en aproximadamente 1% de todos los sujetos [ver *Reacciones Adversas*]. Las elevaciones de ALT fueron típicamente asintomáticas, ocurrieron durante las primeras 4 semanas de tratamiento, y disminuyeron dentro de dos a ocho semanas del comienzo, con la dosis continua de VIEKIRA PAK con o sin ribavirina.

Estas elevaciones de ALT fueron significativamente más frecuentes en mujeres usando medicamentos con etinilestradiol tales como anticonceptivos orales combinados, parches anticonceptivos o anillos vaginales anticonceptivos. Los medicamentos con etinilestradiol deberán ser discontinuados antes de comenzar la terapia con VIEKIRA PAK [ver *Contraindicaciones*].

Métodos de anticoncepción alternativos (ejemplo métodos anticonceptivos de progestina o no hormonales) son recomendados durante la terapia con VIEKIRA PAK. Los medicamentos con etinilestradiol pueden ser reiniciados aproximadamente dos semanas luego de haber completado el tratamiento con VIEKIRA PAK.

Las mujeres que utilizaran estrógenos distintos del etinilestradiol, tales como estradiol y estrógenos conjugados usados en la terapia de reemplazo hormonal tenían una tasa de elevación de ALT similar a aquéllas que no recibían ningún estrógeno (<1%); sin embargo, debido al limitado número de sujetos que recibían otros estrógenos, debe tenerse precaución cuando se administren con VIEKIRA PAK [ver *Reacciones Adversas*].

Deberán realizarse análisis de laboratorio hepáticos durante las primeras 4 semanas de haber comenzado el tratamiento y como se requiera clínicamente a partir de ahí. Si se halla ALT elevado por encima de los niveles de línea de base, deberán repetirse y monitorearse de cerca:

- Instruya a pacientes a que consulten a su profesional de la salud sin demora si tienen inicio de fatiga, debilidad, falta de apetito, náuseas y vómitos, ictericia o heces decoloradas.
- Considere discontinuar VIEKIRA PAK si los niveles de ALT permanecen persistentemente por encima de 10 veces ULN.
- Suspenda la terapia con VIEKIRA PAK si la elevación de la ALT se acompaña de signos o síntomas de inflamación hepática o aumento de la bilirrubina directa, fosfatasa alcalina, o INR.

Riesgos asociados con tratamiento de combinación con ribavirina

Si VIEKIRA PAK es administrado con ribavirina, las advertencias y precauciones de ribavirina, en particular advertencia de evitar el embarazo, aplican a este régimen de combinación. Referirse a la información de prescripción de ribavirina para lista de advertencias y precauciones de ribavirina.

riesgo de reacciones adversas o efecto terapéutico reducido debido a interacciones medicamentosas

El uso concomitante de VIEKIRA PAK y otros fármacos puede resultar en interacciones medicamentosas conocidas o potencialmente significativas, algunas de las cuales pueden conducir a:

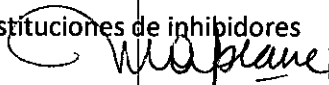
- Pérdida de efecto terapéutico de VIEKIRA PAK y posible desarrollo de resistencia
- Posibles reacciones adversas clínicamente significativas por la mayor exposición a fármacos concomitantes o componentes de VIEKIRA PAK.

Ver Tabla 5 para pasos para prevenir o manejar estas posibles y conocidas interacciones medicamentosas significativas, incluyendo recomendaciones de dosis [ver *Interacciones Medicamentosas*]. Considerar el potencial de interacciones medicamentosas antes y durante la terapia con VIEKIRA PAK; verificar medicaciones concomitantes durante la terapia con VIEKIRA PAK; y monitorear reacciones adversas asociadas con medicamentos concomitantes [ver *Contraindicaciones e Interacciones Medicamentosas*].

Riesgo de Resistencia a Inhibidores de Proteasa HIV-1 en pacientes co-infectados HCV/HIV-1

Ritonavir de VIEKIRA PAK es también un inhibidor de proteasa HIV-1 y puede seleccionarse para sustituciones de inhibidores


 Dra. María Pilar Barrera
 Farmacéutica – Co-Directora Técnica
 AbbVie S.A.


 Dra. María Alejandra Blanc
 Farmacéutica – Directora Técnica
 AbbVie S.A.

de proteasa HIV-1 asociadas a resistencia. Los pacientes co-infectados HCV/HIV-1 tratados con VIEKIRA PAK deberán también estar en terapia antiretroviral supresiva para reducir el riesgo de resistencia a inhibidor de proteasa HIV-1.

REACCIONES ADVERSAS

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

Las siguientes reacciones adversas se describen abajo y en otras partes del etiquetado:

- Riesgo de Descompensación Hepática e Insuficiencia Hepática en Pacientes con Cirrosis (Vease Advertencias y Precauciones)
- Riesgo aumentado de elevaciones ALT [ver Advertencias y Precauciones]

Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los estudios clínicos son conducidos bajo condiciones variables, las tasas de reacciones adversas observadas en ensayos clínicos de VIEKIRA PAK no pueden compararse a las tasas en ensayos clínicos de otros fármacos y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica. La evaluación de seguridad se basó en datos de seis estudios clínicos Fase 3 en más de 2000 pacientes que recibieron VIEKIRA PAK con o sin ribavirina durante 12 o 24 semanas.

VIEKIRA PAK con Ribavirina en ensayos placebo-controlados

La seguridad de VIEKIRA PAK en combinación con ribavirina fue evaluada en 770 sujetos con infección crónica por HCV en dos ensayos placebo-controlados (SAPPHIRE-I y -II) [ver Ensayos Clínicos]. Las reacciones adversas que ocurrieron más frecuentemente en sujetos tratados con VIEKIRA PAK en combinación con ribavirina comparado con placebo fueron fatiga, náuseas, prurito, otras reacciones dérmicas, insomnio y astenia (ver Tabla 3). La mayoría de las reacciones adversas fue moderada en severidad. Dos por ciento de sujetos experimentó eventos adversos serios (SAE). La proporción de sujetos que discontinuó el tratamiento en forma permanente debido a reacciones adversas fue menor del 1%.

Tabla 3. Reacciones adversas con frecuencia ≥5% reportadas en sujetos con infección crónica HCV GT1 tratados con VIEKIRA PAK en combinación con Ribavirina comparado 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 dérmicas	16	9
Insomnio	14	8
Astenia	14	7

*El término 'prurito' incluye los términos preferidos prurito y prurito generalizado.

†Términos agrupados: rash, eritema, eczema, rash maculo-papular, rash macular, dermatitis, rash papular, exfoliación de piel, rash prurítico, rash eritematoso, rash generalizado, dermatitis alérgica, dermatitis de contacto, rash exfoliativo, reacción de fotosensibilidad, psoriasis, reacción cutánea, úlcera, urticaria.

VIEKIRA PAK con y sin ribavirina en estudios de régimen controlado

VIEKIRA PAK con y sin ribavirina fue evaluada en 401 y 509 sujetos con infección HCV crónica, respectivamente, en tres estudios clínicos (PEARL-II, PEARL-III y PEARL-IV) [ver Estudios Clínicos]. Prurito, náusea, insomnio, y astenia fueron identificados como los eventos adversos más frecuentes en sujetos tratados con VIEKIRA PAK en combinación con ribavirina

Dra. María Pilar Barrera
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
AbbVie S.A.

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Directora Técnica
AbbVie S.A.

(ver Tabla 4). La mayoría de los eventos adversos fueron leves a moderados en severidad. La proporción de sujetos que discontinuaron el tratamiento en forma permanente debido a eventos adversos fue menor del 1% para VIEKIRA PAK en combinación con ribavirina o sola.

Tabla 4. Reacciones adversas con frecuencia ≥5% reportadas en sujetos con infección crónica HCV GT1 tratados con VIEKIRA PAK en combinación con Ribavirina comparado 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
tenia	9	4

*El término 'prurito' incluye los términos preferidos prurito y prurito generalizado.

VIEKIRA PAK con Ribavirina en sujetos con cirrosis compensada

VIEKIRA PAK con ribavirina fue evaluada en 380 sujetos con cirrosis compensada que fueron tratados por 12 (n=208) o 24 (n=172) semanas (TURQUOISE-II) [ver Estudios Clínicos]. El tipo y severidad de eventos adversos en sujetos con cirrosis compensada fue comparable con sujetos no cirróticos en otros tres ensayos clínicos. Fatiga, reacciones cutáneas y disnea ocurrieron al menos 5% más frecuentemente en sujetos tratados durante 24 semanas. La mayoría de eventos adversos ocurrió durante las primeras 12 semanas en ambos brazos de tratamiento. La mayoría de los eventos adversos fueron leves a moderados en severidad. La proporción de sujetos tratados con VIEKIRA PAK por 12 y 24 semanas con SAEs fue 6% y 5%, respectivamente y 2% de sujetos discontinuaron el tratamiento permanentemente debido a eventos adversos en cada brazo de tratamiento.

Reacciones dérmicas

En PEARL-II, -III y -IV, 7% de sujetos que recibían VIEKIRA PAK sola y 10% de sujetos que recibían VIEKIRA PAK con ribavirina reportaron eventos simil rash. En SAPPHIRE-I y -II 16% de sujetos que recibían VIEKIRA PAK con ribavirina y 9% de sujetos que recibían placebo reportaron reacciones cutáneas. En TURQUOISE-II, 18% y 24% de sujetos que recibían VIEKIRA PAK con ribavirina durante 12 ó 24 semanas reportaron reacciones cutáneas. La mayoría de los eventos adversos fueron moderados en severidad. No hubo eventos cutáneos serios o severos, como Síndrome de Stevens Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (TEN), eritema multiforme (EM) o rash medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

Anormalidades de Laboratorio

Elevaciones de ALT sérico: Aproximadamente 1% de sujetos tratados con VIEKIRA PAK experimentaron niveles séricos ALT post línea de base mayores a 5 veces el límite superior normal (ULN) luego de comenzado el tratamiento. La incidencia aumentó a 25% (4/16) entre mujeres tomando medicaciones de etinilestradiol en forma concomitante [ver Contraindicaciones y Advertencias y Precauciones]. La incidencia de elevaciones de ALT clínicamente significativas entre mujeres usando estrógenos diferentes al etinilestradiol, tal como estradiol y estrógenos conjugados usados en terapia de reemplazo hormonal fue 3% (2/59). Las elevaciones de ALT fueron típicamente asintomáticas, generalmente ocurrieron durante las primeras 4 semanas de tratamiento (tiempo promedio 20 días, rango 8-57 días) y la mayoría resolvió con la terapia en curso. La mayoría de estas elevaciones de ALT fueron consideradas como relacionadas con daño hepático por medicamento. Las elevaciones de ALT no estuvieron generalmente asociadas a elevaciones de bilirrubina. La cirrosis no fue un factor de riesgo para ALT elevadas [ver Advertencias y Precauciones].

Dra. María-Pilar Barrera
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
AbbVie S.A.

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Directora Técnica
AbbVie S.A.

Elevaciones de bilirrubina sérica: Elevaciones post línea de base en bilirrubina de al menos dos x ULN fueron observadas en 15% de sujetos que recibían VIEKIRA PAK con ribavirina versus 2% en aquellos recibiendo VIEKIRA PAK sola. Estos incrementos de bilirrubina fueron predominantemente indirectos y relacionados a la inhibición de transportadores de bilirrubina OATP1B1/1B3 por paritaprevir y a hemólisis inducida por ribavirina. Las elevaciones de bilirrubina ocurrieron luego de la iniciación del tratamiento, alcanzaron pico en la semana 1 del estudio y generalmente resolvieron con la terapia en curso. Las elevaciones de bilirrubina no se asociaron con elevaciones de ALT sérico.

Anemia/Disminución de Hemoglobina: A lo largo de todos los estudios Fase 3, el promedio de cambio desde línea de base en niveles de hemoglobina en sujetos tratados con VIEKIRA PAK en combinación con ribavirina fue -2,4 g/dl y el cambio medio en sujetos tratados con VIEKIRA PAK solo fue -0,5 g/dl. Los descensos en niveles de hemoglobina ocurrieron al comienzo del tratamiento (Semanas 1-2) con reducciones adicionales hace Semana 3. Los valores de hemoglobina permanecieron bajos durante el resto del tratamiento y volvieron a niveles de línea de base hacia Semana 4 post-tratamiento. Menos de 1% de sujetos tratados con VIEKIRA PAK con ribavirina presentaron niveles disminuidos de hemoglobina a menos de 8,0 g/dl durante el tratamiento. Siete por ciento de sujetos tratados con VIEKIRA PAK en combinación con ribavirina recibieron disminución de dosis de ribavirina debido a disminución en niveles de hemoglobina; tres sujetos recibieron transfusión sanguínea y cinco requirieron eritropoyetina. Un paciente discontinuó terapia por anemia. Ningún sujeto tratado con VIEKIRA PAK solo presentó nivel de hemoglobina menor a 10 g/dl.

VIEKIRA PAK en sujetos co-infectados con HCV/HIV-1

VIEKIRA PAK con ribavirina fue evaluado en 63 sujetos con co-infección HCV/HIV-1 que estaban bajo terapia antiretroviral estable. Los eventos adversos más comunes que ocurrieron en al menos 10% de los sujetos fueron fatiga (48%), insomnio (19%), náusea (17%), jaqueca (16%), prurito (13%), tos (11%), irritabilidad (10%), e ictericia ocular (10%).

Elevaciones en bilirrubina total mayores de 2 x ULN (mayormente indirecta) ocurrieron en 34 (54%) sujetos. Quince de esos sujetos también recibieron atazanavir al momento de las elevaciones de bilirrubina y nueve presentaron también ictericia ocular, ictericia o hiperbilirrubinemia. Ninguno de los sujetos con hiperbilirrubinemia presentó elevaciones concomitantes de aminotransferasas [ver Advertencias y Precauciones, Reacciones Adversas y Estudios Clínicos]. Ningún sujeto experimentó elevación ALT grado 3.

Siete sujetos (11%) presentaron al menos un valor de hemoglobina post línea de base de menos de 10 g/dl, y seis de estos sujetos tuvieron modificación de dosis de ribavirina; ningún sujeto en esta pequeña cohorte requirió transfusión sanguínea o eritropoyetina.


Se observaron disminuciones medias en recuento de células T CD4+ de 47 células/mm3 y 62 células/mm3 al final de las 12 y 24 semanas de tratamiento, respectivamente, y la mayoría retornó a línea de base luego del tratamiento. Dos sujetos mostraron disminución de recuento de células T CD4+ a menos de 200 células/mm3 durante el tratamiento sin disminución en CD4%. Ningún sujeto experimentó infección oportunistica relacionada con SIDA.


VIEKIRA PAK en receptores de trasplante hepático

VIEKIRA PAK con ribavirina fue evaluado en 34 sujetos post-trasplante hepático con infección HCV recurrente. Los eventos adversos que ocurrieron en más del 20% de los sujetos incluyeron fatiga 50%, jaqueca 44%, tos 32%, diarrea 26%, insomnio 26%, astenia 24%, náuseas 24%, espasmos musculares 21% y rash 21%. Diez sujetos (29%) tuvieron al menos un valor de hemoglobina post línea de base de menos de 10 g/dl. Diez sujetos tuvieron reducción de dosis de ribavirina debido a reducción en hemoglobina y 3% (1/34) tuvo interrupción de ribavirina. Cinco sujetos recibieron eritropoyetina; todos habían iniciado ribavirina con dosis de inicio de 1000 a 1200 mg día. Ningún sujeto recibió transfusión sanguínea [ver Estudios Clínicos].

Reacciones Adversas Post-Comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido identificadas durante el uso posterior a la aprobación de VIEKIRA PAK.


Dra. María Pilar Barrera
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
AbbVie S.A.


Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Directora Técnica
AbbVie S.A.

Debido a que estos eventos son reportados voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a los fármacos.

Trastornos del sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad (incluyendo angioedema);
Trastornos hepatobiliares: descompensación hepática, insuficiencia hepática [ver Advertencias y Precauciones]

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Ver también *Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones, y Farmacología Clínica.*

Potencial de VIEKIRA PAK para afectar otros medicamentos

Ombitasvir, paritaprevir, y dasabuvir son inhibidores de UGT1A1, y ritonavir es inhibidor de CYP3A4. Paritaprevir es un inhibidor de OATP1B1 y OATP1B3 y paritaprevir, ritonavir y dasabuvir son inhibidores de BCRP. La coadministración de VIEKIRA PAK con fármacos que son sustratos de CYP3A, UGT1A1, BCRP, OATP1B1 ó OATP1B3 puede causar concentraciones plasmáticas incrementadas de dichos fármacos.

Potencial de otros medicamentos para afectar uno o más componentes de VIEKIRA PAK

Paritaprevir y ritonavir son metabolizados primariamente por enzimas CYP3A. La coadministración de VIEKIRA PAK con inhibidores potentes de CYP3A puede aumentar las concentraciones de paritaprevir y ritonavir. Dasabuvir es metabolizado primariamente por enzimas CYP2C8. La coadministración de VIEKIRA PAK con fármacos que inhiben CYP2C8 puede causar aumento de concentraciones plasmáticas de dasabuvir. Ombitasvir es metabolizado primariamente por hidrólisis de amida mientras que las enzimas CYP tienen un rol menor en su metabolismo. Ombitasvir, paritaprevir, dasabuvir y ritonavir son sustratos de P-gp.

Ombitasvir, paritaprevir y dasabuvir son sustratos de BCRP. Paritaprevir es sustrato de OATP1B1 y OATP1B3. La inhibición de P-gp, BCRP, OATP1B1 ó OATP1B3 puede incrementar concentraciones plasmáticas de varios componentes de VIEKIRA PAK.

Interacciones medicamentosas establecidas y otras potenciales

Si se ajustan dosis de medicaciones concomitantes durante el tratamiento con VIEKIRA PAK, las dosis deberían ser reajustadas luego de completar el tratamiento con VIEKIRA PAK. No se requiere ajuste de dosis de VIEKIRA PAK.

La tabla 5 provee el efecto de coadministración de VIEKIRA PAK sobre las concentraciones de medicamentos concomitantes y efecto de medicamentos concomitantes sobre varios componentes de VIEKIRA PAK. Ver *Contraindicaciones* para fármacos contraindicados con VIEKIRA PAK. Referirse a la información de prescripción de ritonavir para otras interacciones medicamentosas potencialmente significativas con ritonavir.

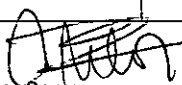
Tabla 5. Interacciones medicamentosas establecidas basadas en ensayos de interacciones medicamentosas

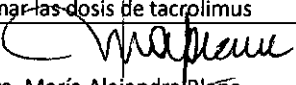
Clase Terapéutica Concomitante: Nombre del fármaco	Efecto sobre la concentración	Observaciones Clínicas
AGENTES RECEPTORES BLOQUEANTES DE ANGIOTENSINA		
Valsartan Losartan Candesartan	↑ Agentes bloqueantes receptores de Angiotensina	Cuando se coadministre VIEKIRA PAK, con agentes bloqueantes de angiotensina (agente antihipertensivo) se debe disminuir la dosis de los receptores bloqueantes de angiotensina y monitorear al paciente.
ANTIARRITMICOS		
Amiodarona, Bepridil, Disopiramida, Flecainida, Lidocaína (sistémica), Mexiletina, Propafenona, Quinidina	↑ antiarrítmicos	Se requiere precaución y monitoreo de concentraciones terapéuticas (si está disponible) cuando antiarrítmicos son coadministrados con VIEKIRA PAK.
ANTIFUNGICOS		
Ketoconazol	↑ ketoconazol	Cuando se coadministre VIEKIRA PAK con ketoconazol, la dosis máxima de ketoconazol deberá limitarse a 200 mg diarios.

Dra. María Pilar Barrera
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
AbbVie S.A.

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Directora Técnica
AbbVie S.A.

Voriconazol	↓ voriconazol	No se recomienda la coadministración de VIEKIRA PAK con voriconazol a menos que la relación riesgo-beneficio la justifique.
ANTIGOTOSOS		
Colchicina		Una reducción en el dosaje de colchicina o una interrupción del tratamiento de colchicina son recomendados en pacientes con función renal o hepática normal si el tratamiento es requerido. Ver información para prescribir de Colchicina. El uso de colchicina esta contraindicado en pacientes con insuficiencia renal o hepática.
AGENTES BLOQUEANTES DE LOS CANALES CALCICOS		
Amlodipina Nifedipina Diltiazem Verapamilo	↑ bloqueantes de los canales calcicos	Disminuir la dosis del bloqueante del canal cálcico. La dosis de amlodipina debe ser disminuida al menos un 50%. Se recomienda el monitoreo clínico de los pacientes.
Fluticasona	↑ fluticasona	El uso concomitante de VIEKIRA PAK con fluticasona inhalada o nasal puede reducir las concentraciones de cortisol sérico. Deberán considerarse corticosteroides alternativos, particularmente para uso prolongado.
DIURETICOS		
Furosemida	↑ furosemida (Cmax)	Se recomienda monitoreo clínico de los pacientes; la terapia deberá ser individualizada en base a respuesta del paciente.
AGENTES ANTIVIRALES HIV		
Atazanavir/ritonavir una vez al día	↑ paritaprevir	Cuando se coadministre con VIEKIRA PAK, atazanavir 300 mg (sin ritonavir) deberá sólo ser administrado en la mañana.
Darunavir/ritonavir	↓ darunavir (Ctough)	No se recomienda la coadministración de VIEKIRA PAK con darunavir/ritonavir.
Lopinavir/ritonavir	↑ paritaprevir	No se recomienda la coadministración de VIEKIRA PAK con lopinavir/ritonavir.
Rilpivirina	↑ rilpivirina	No se recomienda la coadministración de VIEKIRA PAK con rilpivirina una vez al día debido al potencial de prolongación del intervalo QT con mayores concentraciones de rilpivirina.
INHIBIDORES DE HMG CoA REDUCTASA		
Rosuvastatina	↑ rosuvastatina	Cuando se coadministra VIEKIRA PAK con rosuvastatina, la dosis de rosuvastatina no deberá exceder 10 mg diarios.
Pravastatina	↑ pravastatina	Cuando se coadministra VIEKIRA PAK con pravastatina, la dosis de pravastatina no debe exceder los 40 mg por día.
IMMUNOSUPRESORES		
Ciclosporina	↑ ciclosporina	Cuando se inicie la terapia con VIEKIRA PAK, reducir la dosis de ciclosporina a 1/5 de la dosis presente de ciclosporina. Medir concentraciones sanguíneas de ciclosporina para determinar modificaciones de dosis subsecuentes. Una vez completada la terapia con VIEKIRA PAK, el tiempo apropiado para retomar las dosis de ciclosporina previas al tratamiento con VIEKIRA PAK deberán guiarse por la evaluación de concentraciones sanguíneas de ciclosporina. Se recomienda evaluación frecuente de función renal y efectos adversos relacionados a ciclosporina.
Tacrolimus	↑ tacrolimus	Al comenzar la terapia con VIEKIRA PAK, deberá reducirse la dosis de tacrolimus. No administrar tacrolimus el día en que se inicie VIEKIRA PAK. Comenzando el día después de inicio de VIEKIRA PAK, reiniciar tacrolimus con dosis reducida basada en la concentración de tacrolimus en sangre. La dosis típica de tacrolimus es 0,5 mg cada 7 días. Medir concentraciones de tacrolimus en sangre y ajustar la dosis o frecuencia de dosis para determinar modificaciones subsecuentes. Una vez completada la terapia con VIEKIRA PAK, el tiempo apropiado para retomar las dosis de tacrolimus


 Dra. María Pilar Barrera
 Farmacéutica – Co-Directora Técnica
 AbbVie S.A.


 Dra. María Alejandra Blanc
 Farmacéutica – Directora Técnica
 AbbVie S.A.

		previas al tratamiento con VIEKIRA PAK deberán guiarse por la evaluación de concentraciones sanguíneas de tacrolimus. Se recomienda evaluación frecuente de función renal y efectos adversos relacionados a tacrolimus.
RELAJANTES MUSCULARES		
Carisoprodol	↓ Carisoprodol ↔ Meprobamato (metabolito del carisoprodol)	No requiere ajuste de dosis; incrementar la dosis si esta clínicamente indicado
Ciclobenzaprina	↓ Ciclobenzaprina ↓ Norciclobenzaprina (metabolito de ciclobenzaprina)	No requiere ajuste de dosis; incrementar la dosis si esta clínicamente indicado
AGONISTAS BETA-ADRENÉRGICOS DE ACCIÓN PROLONGADA		
Salmeterol	↑ salmeterol	La administración concurrente de VIEKIRA PAK y salmeterol no es recomendada. La combinación puede resultar en un riesgo incrementado de eventos adversos cardiovasculares asociados con salmeterol, incluyendo prolongación de QT, palpitaciones y taquicardia sinusal.
ALGÉSICOS NARCÓTICOS		
Buprenorfina/naloxona	↑ buprenorfina ↑ norbuprenorfina	No se requiere ajuste de dosis de buprenorfina/naloxona luego de la co-administración con VIEKIRA PAK. Los pacientes deberán ser monitoreados de cerca por sedación y efectos cognitivos.
Hidrocodona	↑ Hidrocodona	Una reducción de dosis del 50% y/o monitoreo clínico debe ser considerado cuando es coadministrado con VIEKIRA PAK
INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES		
Omeprazol	↓ omeprazol	Monitorear a los pacientes por disminución en la eficacia de omeprazol. Considerar incrementar la dosis de omeprazol en pacientes cuyos síntomas no están bien controlados; evitar el uso de más de 40 mg por día de omeprazol.
SEDANTES/HIPNÓTICOS		
Alprazolam	↑ alprazolam	Se recomienda monitoreo clínico de los pacientes. Una disminución de la dosis de alprazolam puede considerarse que está basada en una respuesta clínica.
Diazepam	↓ diazepam ↓ nordiazepam (metabolito del diazepam)	No requiere ajuste de dosis. Incrementar la dosis si esta clínicamente indicado
Ver Farmacología Clínica, Tablas 6 y 7. dirección de la flecha indica la dirección del cambio en las exposiciones (Cmax y AUC) (↑ = incremento en más del 20%, ↓ = disminución en más del 20%, ↔ = sin cambios o con cambios menores al 20%).		

Medicamentos sin Interacciones Clínicamente Significativas con VIEKIRA PAK

No se recomiendan ajustes de dosis cuando VIEKIRA PAK es co-administrado con los siguientes medicamentos: abacavir, digoxina, dolutegravir, duloxetine, emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato, escitalopram, lamivudina, metformina, metadona, paracetamol, progestina sólo anticonceptivos, raltegravir, sofosbuvir, trimetoprima-sulfametoxazole, warfarina y zolpidem.

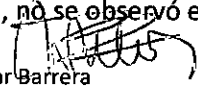
USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS


Embarazo

Embarazo Categoría B

Resumen de Riesgos

No se han conducido estudios adecuados y bien controlados con VIEKIRA PAK en mujeres embarazadas. En los estudios de reproducción animal, no se observó evidencia de teratogenicidad con la administración de ombitasvir (ratones y conejos),


Dra. María Pilar Barrera
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
AbbVie S.A.


Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Directora Técnica
AbbVie S.A.



partaprevir, ritonavir (ratones y ratas) o dasabuvir (ratas y conejos) a dosis más elevadas que dosis clínica recomendada [ver Datos]. Debido a que no siempre los estudios de reproducción animal predicen la respuesta en humanos, VIEKIRA PAK podrá ser utilizado durante el embarazo sólo si resulta claramente necesario.

Si VIEKIRA PAK es administrado con ribavirina, el régimen de combinación está contraindicado en mujeres embarazadas y en hombres cuyas mujeres están embarazadas. Consultar la información de prescripción de ribavirina para más información sobre el uso en embarazo.

Datos

Datos en animales: En los estudios de reproducción animal, no hubo evidencia de teratogenicidad en crías de animales tratados a lo largo del embarazo con ombitasvir y sus principales metabolitos humanos inactivos (M29, M36), paritaprevir, ritonavir o dasabuvir. Para ombitasvir, la mayor dosis analizada produjo exposiciones de aproximadamente 28-veces (ratón) o 4-veces (conejo) las exposiciones en humanos a la dosis clínica recomendada. Las dosis más elevadas de los principales etabolitos humanos inactivos similarmente analizados produjeron exposiciones de 26-veces las exposiciones en humanos a la dosis clínica recomendada. Para paritaprevir y ritonavir, la mayor dosis analizada produjo exposiciones de aproximadamente 98-veces (ratón) u 8-veces (conejo) las exposiciones en humanos a la dosis clínica recomendada. Para dasabuvir, la mayor dosis analizada produjo exposiciones de aproximadamente 48-veces (ratón) o 12-veces (conejo) las exposiciones en humanos a la dosis clínica recomendada.

Lactancia

Se desconoce si alguno de los componentes de VIEKIRA PAK o sus metabolitos son excretados en la leche materna humana. Paritaprevir y su producto de hidrólisis M13, Ombitasvir no modificado y Dasabuvir fueron los componentes predominantes observados en leche de ratas lactantes, sin efecto en las crían amamantadas.

El desarrollo y los beneficios en la salud de los lactantes debería ser considerado conjuntamente con las necesidades clínicas de VIEKIRA PAK de la madre y cualquier efecto adverso potencial sobre el lactante derivado de VIEKIRA PAK o de la condición materna subyacente.

Si VIEKIRA PAK es administrado con ribavirina, la información sobre lactancia para ribavirina también aplica a este régimen de combinación (ver la información de prescripción de ribavirina).

Uso Pediátrico: No se ha establecido la seguridad y eficacia de VIEKIRA PAK en pacientes pediátricos menores de 18 años.

Uso en Geriatría: No se requiere ajuste de dosis de VIEKIRA PAK en pacientes geriátricos. Del número total de sujetos en los estudios clínicos de fase 3 de VIEKIRA PAK, 8,2% (187/2292) de genotipo 1, tenían 65 años o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad o eficacia entre estos sujetos y los más jóvenes, y no se han identificado diferencias en las respuestas entre los sujetos de mayor edad y los más jóvenes.

Insuficiencia Hepática: No se requiere ajuste de dosis de VIEKIRA PAK en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A). VIEKIRA PAK está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave (Categoría Child-Pugh B y C) [ver Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Farmacología Clínica].

Insuficiencia Renal: No se requiere ajuste de dosis de VIEKIRA PAK en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o severa, **incluyendo aquellos en régimen de hemodialisis**. Para pacientes que requieren ribavirina, consultar la información de prescripción para obtener información sobre el uso en pacientes con insuficiencia renal [ver Farmacología Clínica].

Otros Genotipos HCV: No se ha establecido la seguridad y eficacia de VIEKIRA PAK en pacientes con genotipos HCV distintos al genotipo 1.

DESCRIPCIÓN

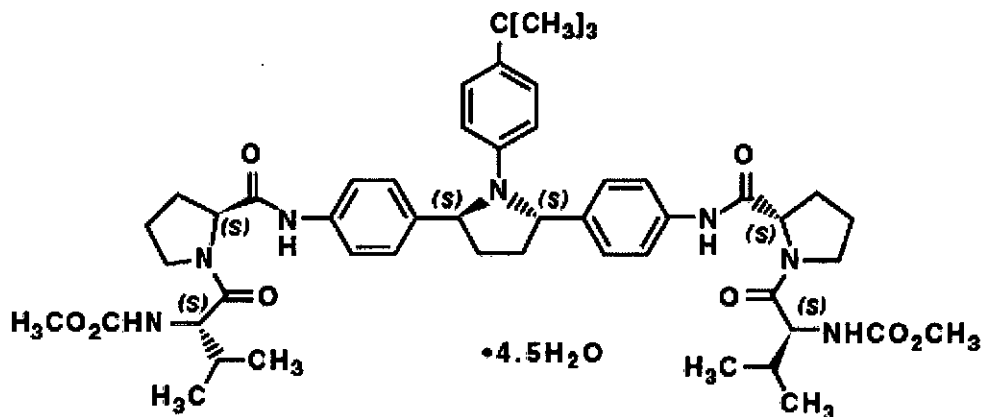
Dra. María Pilar Barrera
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
AbbVie S.A.

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Directora Técnica
AbbVie S.A.

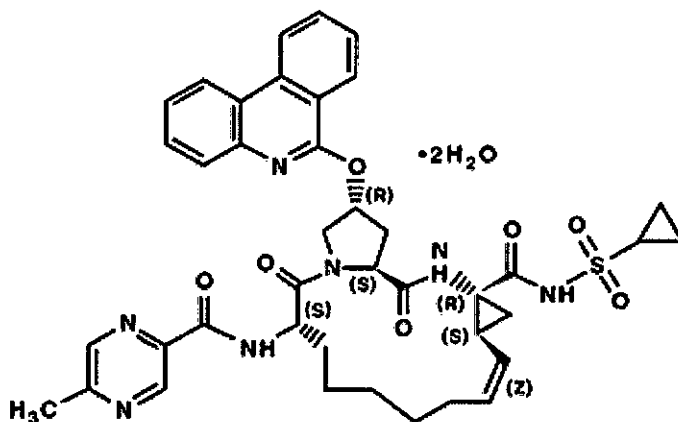
VIEKIRA PAK es un comprimido de dosis fijas combinado de ombitasvir, paritaprevir y ritonavir coempacado con comprimidos de dasabuvir.

Los comprimidos de combinación a dosis fija de ombitasvir, paritaprevir y ritonavir incluyen un inhibidor NS5A del virus de la hepatitis C (ombitasvir), un inhibidor de proteasa NS3/4A del virus de la hepatitis C (paritaprevir), y un inhibidor CYP3A (ritonavir) que inhibe el metabolismo mediado por CYP3A de paritaprevir, proporcionando así una concentración plasmática incrementada de paritaprevir. Dasabuvir es un inhibidor no nucleósido de la polimerasa NS5B, el cual se provee en un comprimido separado en el empaque combinado. Ambos comprimidos son para administración oral.

Ombitasvir: El nombre químico de ombitasvir es Dimetil (((2S,5S)-1-(4-ter-butilfenil) pirrolidina-2,5 diil)bis(benceno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil((2S)-3-metil-1-oxobutane-1,2 diil)))biscarbamato hidrato. La fórmula molecular es C₅₀H₆₇N₇O₈•4.5H₂O (hidrato) y el peso molecular de la sustancia es 975,20 (hidrato). La sustancia es un polvo blanco a amarillo claro a rosa claro y es prácticamente insoluble en buffers acuosos pero es soluble en etanol. Ombitasvir tiene la siguiente estructura molecular:



Paritaprevir: El nombre químico de paritaprevir es (2R,6S,12Z,13aS,14aR,16aS)-N-(ciclopropilsulfonyl)-6{[(5-metilpirazin-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-tetradecahidrociclopro[a]pirrolo[1,2-a][1,4] diazaciclopentadecine-14a(5H)-carboxamida dihidrato. La fórmula molecular es C₄₀H₄₃N₇O₇S•2H₂O (dihidrato) y el peso molecular de la sustancia es 801,91 (dihidrato). La sustancia es un polvo blanco blanquecino con muy baja solubilidad en agua. Paritaprevir tiene la siguiente estructura molecular:

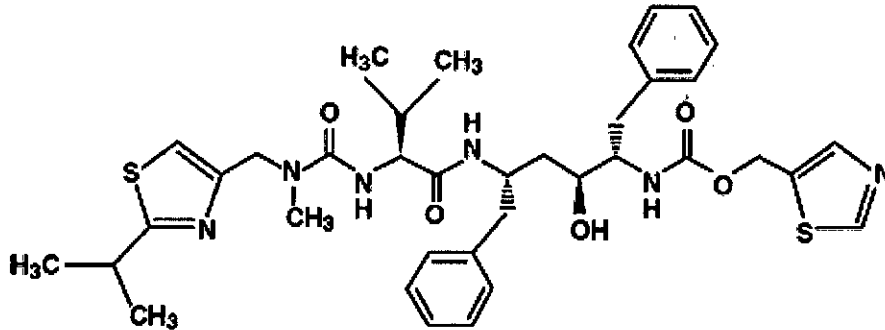


Ritonavir: El nombre químico de ritonavir es ácido [5S-(5R*,8R*,10R*,11R*)] 10-Hidroxi-2-metil-5-(1-metietil)-1-[2-(1-

Dra. María Pilar Barrera
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
AbbVie S.A.

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Directora Técnica
AbbVie S.A.

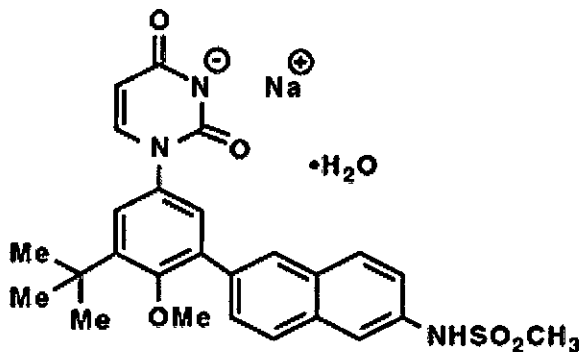
metiletil)-4-tiazolil]-3,6-dioxo-8,11-bis(fenilmetil)-2,4,7,12 tetraazatridecan-13-oico,5-tiazolilmetil éster. La fórmula molecular es C₃₇H₄₈N₆O₅S₂ y el peso molecular de la sustancia es 720,95. La sustancia es un polvo blanco a blanquecino a ligeramente tostado prácticamente insoluble en agua y libremente soluble en metanol y etanol. Ritonavir tiene la siguiente estructura molecular:



Dasabuvir: El nombre químico de dasabuvir es 3-(3-*ter*-butil-4-metoxi-5-(6 [(metilsulfonil) amino]naphthalen-2-il}fenil)-2,6-dioxo-3,6-dihidro-2H-pirimidin-1-ida hidrate de sodio (1:1:1). La fórmula molecular es C₂₆H₂₆N₃O₅S•Na•H₂O (sal, hidrato) y el peso molecular de la sustancia es 533,57 (sal, hidrato). La sustancia es un polvo blanco a amarillo pálido a rosar, ligeramente soluble en agua y muy ligeramente soluble en metanol y alcohol isopropílico. Dasabuvir tiene la siguiente estructura molecular:

Dra. María Pilar Barrera
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
AbbVie S.A.

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Directora Técnica
AbbVie S.A.



FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

VIEKIRA PAK combina tres agentes antivirales contra el virus de hepatitis C con mecanismos de acción distintivos [ver *Microbiología*].

Ritonavir no es activo contra HCV. Ritonavir es un potente inhibidor CYP3A que incrementa concentraciones pico plasmáticas de paritaprevir y la exposición total al fármaco (por ejemplo, área bajo la curva).

Farmacodinamia

Electrofisiología cardíaca

Se evaluó el efecto de una combinación de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir, y dasabuvir sobre el intervalo QTc en un estudio randomizado, doble ciego, placebo y activo-controlado (moxifloxacina 400 mg) 4-vías cruzado exhaustivo de QT en 60 sujetos sanos. A concentraciones aproximadamente 6, 1,8 y 2 veces las concentraciones terapéuticas de paritaprevir, ombitasvir y dasabuvir, la combinación no prolongó QTc a algún grado clínico relevante.

Farmacocinética

Absorción


Ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir fueron absorbidos luego de la administración oral con Tmax promedio de aproximadamente 4 a 5 horas. La exposición a ombitasvir y dasabuvir se incrementó en modo proporcional a la dosis mientras que la exposición a paritaprevir y ritonavir se incrementó en un modo más que proporcional a la dosis.

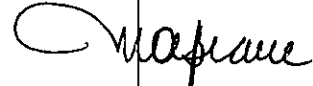
La acumulación es mínima para ombitasvir y dasabuvir y aproximadamente 1,5- a 2-veces para ritonavir y paritaprevir. La exposición de estado estacionario es alcanzada aproximadamente luego de 12 días de dosificación.

La biodisponibilidad absoluta de dasabuvir es estimada en aproximadamente 70%. La biodisponibilidad absoluta de ombitasvir, paritaprevir y ritonavir no fue evaluada.

Basado en el análisis farmacocinético de la población, el AUC₀₋₂₄ medio en estado estacionario para ombitasvir, paritaprevir y ritonavir fueron 1000, 2220 y 6180 ng•hr/ml, respectivamente, y el AUC₀₋₁₂ medio en estado estacionario para dasabuvir fue 3240 ng•hr/ml cuando VIEKIRA PAK se administró a sujetos infectados con HCV. Las C_{max} promedio en estado estacionario para ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir fueron 68, 262, 682 y 667 ng/ml, respectivamente, cuando se administró VIEKIRA PAK a sujetos infectados con HCV.

Efectos de las comidas sobre absorción oral


Dra. María Pilar Barrera
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
AbbVie S.A.


Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Directora Técnica
AbbVie S.A.

En relación a condiciones de ayuno, la administración de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir con una comida moderada en grasas (aproximadamente 600 Kcal, 20-30% calorías de grasas) incrementó la AUC media en 82%, 211%, 49% y 30%, respectivamente.

En relación a condiciones de ayuno, la administración de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir con una comida alta en grasas (aproximadamente 900 Kcal, 60% calorías de grasas) incrementó la AUC media en 76%, 180%, 44% y 22%, respectivamente.

Ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir deben ser siempre administrados con la comida.

Distribución

Ombitasvir: Ombitasvir se unió aproximadamente en 99,9% a proteínas plasmáticas humanas en un rango de concentración de 0,09 a 9 µg por ml. La relación de concentración promedio sangre-plasma fue 0,49. El volumen de distribución aparente (V/F) fue 50,1 l.

aritaprevir: Paritaprevir se unió aproximadamente en 97 a 98,6% a proteínas plasmáticas humanas en un rango de concentración de 0,08 a 8 µg por ml. La relación de concentración promedio sangre-plasma fue 0,7. El volumen de distribución aparente (V/F) fue 16,7 l.

Ritonavir: Ritonavir se unió en más de 99% a proteínas plasmáticas humanas en un rango de concentración de 0,007 a 22 µg por ml. La relación de concentración promedio sangre-plasma fue 0,6. El volumen de distribución aparente (V/F) fue 21,5 l.

Dasabuvir: Dasabuvir se unió en más de 99,5% a proteínas plasmáticas humanas en un rango de concentración de 0,05 a 5 µg por ml. La relación de concentración promedio sangre-plasma fue 0,7. El volumen de distribución aparente (V/F) fue 396 l.

Metabolismo

Ombitasvir: Ombitasvir es predominantemente metabolizado por hidrólisis de amida seguido por metabolismo oxidativo.

Paritaprevir: Paritaprevir es predominantemente metabolizado por CYP3A4 y, en menor grado, por CYP3A5.

Ritonavir: Ritonavir es predominantemente metabolizado por CYP3A4 y, en menor grado, por CYP2D6.

Dasabuvir: Paritaprevir es predominantemente metabolizado por CYP2C8 y, en menor grado, por CYP3A.

Eliminación

Ombitasvir: Luego de la administración de una dosis única de ¹⁴C-ombitasvir, aproximadamente 90,2% de la radiactividad fue recuperada en heces con limitada radiactividad (1,91%) en orina; 87,7% de la radiactividad en heces y 0,03% en orina correspondió a ombitasvir inalterado. La vida media de eliminación de ombitasvir fue aproximadamente de 21 a 25 horas.

Paritaprevir: Luego de la administración de una dosis única de ¹⁴C-paritaprevir, co-dosificado con 100 mg de ritonavir, aproximadamente 88% de la radiactividad fue recuperada en heces con limitada radiactividad (8,8%) en orina; 1,1% de la radiactividad en heces y 0,05% en orina correspondió a paritaprevir inalterado. La vida media plasmática de paritaprevir fue aproximadamente 5,5 horas.

Ritonavir: Luego de la dosificación de ritonavir con ombitasvir y paritaprevir, la vida media plasmática de ritonavir fue de aproximadamente 4 horas. Luego de una dosis única de 600 mg de ¹⁴C-ritonavir solución oral, 86,4% de radiactividad fue recuperada en las heces y 11,3% fue excretada en orina.

Dasabuvir: Luego de la administración de una dosis única de ¹⁴C-dasabuvir, aproximadamente 94,4% de la radiactividad fue recuperada en heces con limitada radiactividad (2%) en orina; 26% de la radiactividad en heces y 0,03% en orina correspondió a dasabuvir inalterado. La vida media plasmática de dasabuvir fue aproximadamente 5,5 a 6 horas.

Dra. María Pilar Barrera
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
AbbVie S.A.

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Directora Técnica
AbbVie S.A.

Ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir no inhiben el transportador aniónico orgánico (OAT1) *in vivo* y, basado en datos *in vitro*, no se espera que inhiba el transportador catiónico orgánico (OCT2), el transportador aniónico inorgánico (OAT3) o proteínas de extrusión multidroga y toxina (MATE1 y MATE2K) a concentraciones clínicamente relevantes.

Poblaciones específicas

Insuficiencia Hepática: Se evaluó la farmacocinética de dosis única de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir en sujetos no infectados con HCV con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Categoría A; puntaje 5-6), insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Categoría B, puntaje 7-9) e insuficiencia hepática severa (Child-Pugh Categoría C, puntaje of 10-15).

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

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

En relación con sujetos con función hepática normal, los valores de AUC de paritaprevir, ritonavir y dasabuvir aumentaron en 94%, 13% y 325%, respectivamente, y los valores de AUC de ombitasvir disminuyeron en 54% en sujetos con insuficiencia hepática grave. (ver Dosis y Administración, Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones y Uso en Poblaciones Específicas).

No se requiere ajuste de dosis de VIEKIRA PAK en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A). VIEKIRA PAK está contraindicado en pacientes infectados con HCV con insuficiencia hepática moderada-severa (Child-Pugh B,C) [ver Dosis y Administración, Contraindicaciones y Uso en Poblaciones Específicas].

Insuficiencia renal: Se evaluó la farmacocinética de dosis única de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir en sujetos no infectados con HCV con leve (CLcr: 60 a 89 ml/min), moderada (CLcr: 30 a 59 ml/min), y severa (CLcr: 15 a 29 ml/min) insuficiencia renal.

En resumen, se espera que los cambios en la exposición a ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir en sujetos no infectados con HCV, con disfunción renal leve, moderada y severa, no sean clínicamente relevantes. No se dispone de datos farmacocinéticos del uso de VIEKIRA PAK en sujetos no infectados con HCV con Enfermedad Renal Terminal (ESRD).

En relación a sujetos con función renal normal, los valores de AUC de paritaprevir, ritonavir y dasabuvir aumentaron en 19%, 42% y 21%, respectivamente, mientras que valores de AUC de ombitasvir permanecieron sin cambios en sujetos con insuficiencia renal leve.


En relación a sujetos con función renal normal, los valores de AUC de paritaprevir, ritonavir y dasabuvir aumentaron en 33%, 80% y 37%, respectivamente, mientras que valores de AUC de ombitasvir permanecieron sin cambios en sujetos con insuficiencia renal moderada.

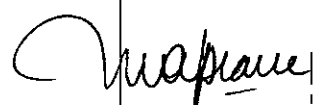
En relación a sujetos con función renal normal, los valores de AUC de paritaprevir, ritonavir y dasabuvir aumentaron en 45%, 114% y 50%, respectivamente, mientras que valores de AUC de ombitasvir permanecieron sin cambios en sujetos con insuficiencia renal severa [ver Uso en Poblaciones Específicas].

Población Pediátrica: No se ha establecido la farmacocinética de VIEKIRA PAK en pacientes pediátricos menores de 18 años [ver Uso en Poblaciones Específicas].

Sexo: No se recomienda ajuste de dosis en base a sexo o peso corporal.

Raza/Etnias: No se recomienda ajuste de dosis en base a raza o etnia.


 Dra. María-Pilar Barrera
 Farmacéutica – Co-Directora Técnica
 AbbVie S.A.


 Dra. María Alejandra Blanc
 Farmacéutica – Directora Técnica
 AbbVie S.A.



Edad: No se recomienda ajuste de dosis en pacientes geriátricos [ver Uso en Poblaciones Específicas (8.5)].


Estudios de Interacciones Medicamentosas

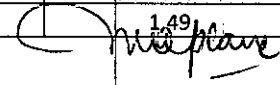
Ver también Contraindicaciones, Advertencias y Precauciones, Interacciones Medicamentosas

Se muestran los efectos de fármacos discutidos en Tabla 5 sobre la exposición a los componentes individuales de VIEKIRA PAK en Tabla 6. Para información sobre recomendaciones clínicas, ver *Interacciones Medicamentosas*.


Tabla 6. Interacciones medicamentosas Cambio de parámetros farmacocinéticos en componentes individuales de VIEKIRA PAK en presencia de fármaco coadministrado

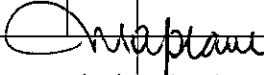
Fármaco co-administrado	Dosis del fármaco co-administrado (mg)	n	DAA	Tasa (con/sin fármaco coadministrado) de parámetros farmacocinéticos de DAA - (90% CI); Sin efecto = 1,00		
				Cmax	AUC	Cmin
Alprazolam	0,5 dosis única	12	ombitasvir	0,98 (0,93, 1,04)	1,00 (0,96, 1,04)	0,98 (0,93, 1,04)
			paritaprevir	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)
Amlodipina	5 dosis únicas	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 ^a	Atazanavir 300 y ritonavir 100 una vez al día en 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 diaria seguido de 200 dos veces al día	12	ombitasvir	0,69 (0,61, 0,78)	0,69 (0,64, 0,74)	NA
			paritaprevir	0,34 (0,25, 0,48)	0,30 (0,23, 0,38)	NA
			ritonavir	0,17 (0,12, 0,24)	0,13 (0,09, 0,17)	NA
			dasabuvir	0,45 (0,41, 0,50)	0,30 (0,28, 0,33)	NA
Ciclosporina	30 dosis únicas ^b	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	1,11	1,49


 Dra. María Pilar Barrera
 Farmacéutica – Co-Directora Técnica
 AbbVie S.A.


 Dra. María Alejandra Blanc
 Farmacéutica – Directora Técnica
 AbbVie S.A.

Fármaco co-administrado	Dosis del fármaco co-administrado (mg)	n	DAA	Tasa (con/sin fármaco coadministrado) de parámetros farmacocinéticos de DAA - (90% CI); Sin efecto = 1,00		
				(0,78, 1,04)	(1,04, 1,19)	(1,28, 1,74)
			dasabuvir	0,66 (0,58, 0,75)	0,70 (0,65, 0,76)	0,76 (0,71, 0,82)
Darunavir ^c	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 ^d	Darunavir 600 dos veces al día y ritonavir 100 una vez al día en 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 ^e	Darunavir 800 y ritonavir 100 una vez al día en 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)
Etinilestradiol/ Norgestimato	Etinilestradiol 0,035 y Norgestimato 0,25 una vez al día	7 ^f	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 únicas	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 ^g	600 dos veces al día	11	ombitasvir	NA	NA	NA
			paritaprevir	1,21 (0,94, 1,57)	1,38 (1,18, 1,61)	NA
			ritonavir	0,84 (0,69, 1,03)	0,90 (0,78, 1,04)	NA


 Dra. María Pilar Barrera
 Farmacéutica - Co-Directora Técnica
 AbbVie S.A.


 Dra. María Alejandra Blanc
 Farmacéutica - Directora Técnica
 AbbVie S.A.

Fármaco co-administrado	Dosis del fármaco co-administrado (mg)	n	DAA	Tasa (con/sin fármaco coadministrado) de parámetros farmacocinéticos de DAA - (90% CI); Sin efecto = 1,00		
			dasabuvir	2,01 (1,71, 2,38)	11,25 (9,05, 13,99)	NA
Ketoconazol	400 una vez al día	12	ombitasvir	0,98 (0,90, 1,06)	1,17 (1,11, 1,24)	NA
			paritaprevir	1,37 (1,11, 1,69)	1,98 (1,63, 2,42)	NA
			ritonavir	1,27 (1,04, 1,56)	1,57 (1,36, 1,81)	NA
			dasabuvir	1,16 (1,03, 1,32)	1,42 (1,26, 1,59)	NA
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 ^h	800/200 dos veces 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)
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	1,02	1,00

Dra. María Pilar Barrera
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
AbbVie S.A.

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Directora Técnica
AbbVie S.A.

Fármaco co-administrado	Dosis del fármaco co-administrado (mg)	n	DAA	Tasa (con/sin fármaco coadministrado) de parámetros farmacocinéticos de DAA - (90% CI); Sin efecto = 1,00		
				(0,84, 1,15)	(0,93, 1,12)	(0,90, 1,12)
			dasabuvir	1,07	1,08	1,15
				(0,92, 1,24)	(0,92, 1,26)	(1,05, 1,25)
Rilpivirina	25 una vez al día (mañana) ¹	10	ombitasvir	1,11	1,09	1,05
				(1,02, 1,20)	(1,04, 1,14)	(1,01, 1,08)
			paritaprevir	1,30	1,23	0,95
				(0,94, 1,81)	(0,93, 1,64)	(0,84, 1,07)
			ritonavir	1,10	1,08	0,97
				(0,98, 1,24)	(0,93, 1,27)	(0,91, 1,04)
			dasabuvir	1,18	1,17	1,10
				(1,02, 1,37)	(0,99, 1,38)	(0,89, 1,37)
Tacrolimus	2 dosis únicas	12	ombitasvir	0,93	0,94	0,94
				(0,88, 0,99)	(0,89, 0,98)	(0,91, 0,96)
			paritaprevir	0,57	0,66	0,73
				(0,42, 0,78)	(0,54, 0,81)	(0,66, 0,80)
			ritonavir	0,76	0,87	1,03
				(0,63, 0,91)	(0,79, 0,97)	(0,89, 1,19)
			dasabuvir	0,85	0,90	1,01
				(0,73, 0,98)	(0,80, 1,02)	(0,91, 1,11)

- a) Atazanavir más 100 mg de ritonavir administrados en la noche, 12 horas después de la dosis de VIEKIRA PAK.
- b) 30 mg de ciclosporina fueron administrados con VIEKIRA PAK y 100 mg en el brazo referencia sin VIEKIRA PAK.
- c) Darunavir administrado con VIEKIRA PAK en la mañana fue comparado con darunavir administrado con 100 mg de ritonavir en la mañana.
- d) Darunavir administrado con VIEKIRA PAK en la mañana y con 100 mg de ritonavir en la noche fue comparado con darunavir administrado con 100 mg de ritonavir en la mañana y noche.
- e) Darunavir más 100 mg de ritonavir en la noche, 12 horas después de la dosis matinal de VIEKIRA PAK comparado con darunavir administrado con 100 mg de ritonavir en la noche.
- f) N=3 para dasabuvir.
- g) El estudio fue conducido con paritaprevir, ritonavir y dasabuvir.
- h) Lopinavir/ritonavir administrado en la noche, 12 horas después de la dosis matinal de VIEKIRA PAK.
- i) Se observaron incrementos similares cuando se administró rilpivirina en la noche con alimentos o 4 horas luego de la comida.
- j) NA: no disponible/no aplicable; DAA: Agente antiviral de acción directa; CI: Intervalo de confianza Las dosis de ombitasvir, paritaprevir y ritonavir fueron 25 mg, 150 mg y 100 mg. Las dosis de dasabuvir fueron 250 mg o 400 mg (ambas dosis mostraron similar exposición).
- k) Ombitasvir, paritaprevir y ritonavir fueron dosificados una vez al día y dasabuvir fue dosificado dos veces al día en todos los estudios anteriores excepto con gemfibrozilo, ketoconazol y carbamazepina que usaron dosis únicas.

La tabla 7 resume los efectos de VIEKIRA PAK sobre la farmacocinética de fármacos coadministrados que mostraron cambios clínicamente relevantes. Para información sobre recomendaciones clínicas, ver *Interacciones Medicamentosas* (7).

Dra. María Pilar Barrera
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
AbbVie S.A.

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Directora Técnica
AbbVie S.A.



Tabla 7. Interacciones medicamentosas Cambio en parámetros farmacocinéticos de fármaco coadministrado en presencia de VIEKIRA PAK

Fármaco coadministrado	Dosis del fármaco coadministrado (mg)	n	Tasa (con/sin VIEKIRA PAK) de parámetro farmacocinético de fármaco coadministrado (90% CI); Sin efecto = 1,00		
			Cmax	AUC	Cmin
Alprazolam	0,5 dosis única	12	1,09 (1,03, 1,15)	1,34 (1,15, 1,55)	NA
Amlodipina	5 dosis únicas	14	1,26 (1,11, 1,44)	2,57 (2,31, 2,86)	NA
Atazanavir/ ritonavir ^a	Atazanavir 300 y ritonavir 100 una vez al día en la noche	12	1,02 (0,92, 1,13) ^b	1,19 (1,11, 1,28) ^b	1,68 (1,44, 1,95) ^b
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) ^c	2,07 (1,78, 2,40) ^c	3,12 (2,29, 4,27) ^c
Norbuprenorfina			2,07 (1,42, 3,01) ^c	1,84 (1,30, 2,60) ^c	2,10 (1,49, 2,97) ^c
Naloxona			1,18 (0,81, 1,73)	1,28 (0,92, 1,79) ^c	NA
Carbamazepina	200 una vez al día seguido de	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)	200 dos veces al día		0,84 (0,82, 0,87)	0,75 (0,73, 0,77)	0,57 (0,54, 0,61)
Ciclosporina	30 dosis únicas ^d	10	1,01 (0,85, 1,20) ^c	5,82 (4,73, 7,14) ^c	15,80 (13,81, 18,09) ^c
Darunavir ^e	800 una vez al día	8	0,92 (0,87, 0,98) ^b	0,76 (0,71, 0,82) ^b	0,52 (0,47, 0,58) ^b
Darunavir/ritonavir ^f	Darunavir 600 dos veces al día y ritonavir 100 una vez al día en la noche	7	0,87 (0,79, 0,96) ^b	0,80 (0,74, 0,86) ^b	0,57 (0,48, 0,67) ^b
Darunavir/ritonavir ^g	Darunavir 800 y ritonavir 100 una vez al día en la noche	10	0,79 (0,70, 0,90) ^b	1,34 (1,25, 1,43) ^b	0,54 (0,48, 0,62) ^b
Etinilestradiol	Etinilestradiol 0,035 y Norgestimato 0,25 una vez al 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 únicas	12	1,42 (1,17, 1,72)	1,08 (1,00, 1,17)	NA
Ketoconazol	400 una vez al día	12	1,15 (1,09, 1,21)	2,17 (2,05, 2,29)	NA
Lopinavir/ritonavir	400/100 dos veces al día	6	0,87 (0,76, 0,99) ^b	0,94 (0,81, 1,10) ^b	1,15 (0,93, 1,42) ^b
Lopinavir/ritonavir ^h	800/200 dos veces al día	12	0,86 (0,80, 0,93) ^b	0,94 (0,87, 1,01) ^b	3,18 (2,49, 4,06) ^b

Dra. María Pilar Barrera
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
AbbVie S.A.

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Directora Técnica
AbbVie S.A.

Omeprazol	40 una vez al día	11	0,62 (0,48, 0,80)	0,62 (0,51, 0,75)	NA
Pravastatina	10 una vez al día	12	1,37 (1,11, 1,69)	1,82 (1,60, 2,08)	NA
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) ¹	8	2,55 (2,08, 3,12)	3,25 (2,80, 3,77)	3,62 (3,12, 4,21)
Tacrolimus	2 dosis únicas	12	3,99 (3,21, 4,97) ^c	57,13 (45,53, 71,69) ^c	16,56 (12,97, 21,16) ^c

1. Atazanavir más 100 mg de ritonavir administrados en la noche, 12 horas después de la dosis de VIEKIRA PAK.
2. Se reportan parámetros de atazanavir o darunavir o lopinavir.
3. Se reportan parámetros de dosis normalizada.
4. Se administraron 30 mg de ciclosporina con VIEKIRA PAK en el brazo del estudio y se administraron 100 mg de ciclosporina en el brazo de referencia sin VIEKIRA PAK.
5. Darunavir administrado con VIEKIRA PAK en la mañana fue comparado con darunavir administrado con 100 mg de ritonavir en la mañana.
6. Darunavir administrado con VIEKIRA PAK en la mañana y con 100 mg de ritonavir en la noche fue comparado con darunavir administrado con 100 mg de ritonavir en la mañana y noche.
7. Darunavir más 100 mg de ritonavir administrados en la noche, 12 horas después de la dosis matinal de VIEKIRA PAK comparado con darunavir administrado con 100 mg de ritonavir en la noche.
8. Lopinavir/ritonavir administrado en la noche, 12 horas después de la dosis matinal de VIEKIRA PAK.
9. Se observaron incrementos similares cuando se administró rilpivirina en la noche con alimentos o 4 horas luego de la comida.
10. NA: no disponible/no aplicable; CI: Intervalo de confianza
11. Las dosis de ombitasvir, paritaprevir y ritonavir fueron 25 mg, 150 mg y 100 mg. Las dosis de dasabuvir fueron 250 mg o 400 mg (ambas dosis mostraron similar exposición).
12. Ombitasvir, paritaprevir y ritonavir fueron dosificados una vez al día y dasabuvir fue dosificado dos veces al día en todos los estudios excepto con ketoconazol y carbamazepina que usaron dosis únicas.

Microbiología

Mecanismo de Acción

VIEKIRA PAK combina tres agentes antivirales de acción directa con mecanismos distintivos y perfiles de resistencia no superponibles para atacar al HCV en múltiples pasos del ciclo de vida viral.

Ombitasvir: Ombitasvir es un inhibidor de HCV NS5A, esencial para la replicación de RNA viral y ensamblaje del virión. El mecanismo de acción de ombitasvir se ha caracterizado basado en actividad antiviral en cultivos celulares y estudios de apeo de resistencia a fármacos.

Paritaprevir: Paritaprevir es un inhibidor de proteasa NS3/4A de HCV que es necesaria para el clivaje proteolítico de poliproteína codificada de HCV (en formas maduras de proteínas NS3, NS4A, NS4B, NS5A, y NS5B) y esencial para la replicación viral. En un ensayo bioquímico, paritaprevir inhibió la actividad proteolítica de proteasa NS3/4A de HCV recombinante genotipo 1a y 1b con valores de IC50 de 0,18 nM y 0,43 nM, respectivamente. Paritaprevir inhibió la actividad de enzimas NS3/4A de aislados simples de genotipos 2a, 2b, 3a y 4a con valores IC50 de 2,4 nM, 6,3 nM, 14,5 nM y 0,16 nM, respectivamente.

Dasabuvir: Dasabuvir es un inhibidor no nucleósido de la polimerasa codificada RNA del HCV RNA dependiente del gen NS5B, esencial para la replicación del genoma viral. En un ensayo bioquímico, dasabuvir inhibió un panel de polimerasas NS5B de genotipos 1a y 1b con valores medios IC50 de 2,8 nM (rango 2,4 nM a 4,2 nM; n = 3) y 3,7 nM (rango 2,2 nM a 10,7 nM; n = 4), respectivamente. Basado en estudios de mapeo de resistencia a fármacos de genotipos 1a y 1b de HCV, dasabuvir ataca el dominio palma de polimerasa NS5B, y es por lo tanto conocido como inhibidor no nucleósido de polimerasa NS5B. Dasabuvir tiene reducida actividad en ensayos bioquímicos contra polimerasas NS5B de genotipos 2a, 2b, 3a y 4a de HCV (valores de IC50 entre 900 nM y >20 µM).

Dra. María Pilar Barrera
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
AbbVie S.A.

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Directora Técnica
AbbVie S.A.



Actividad Antiviral

Ombitasvir: Los valores de EC50 de ombitasvir contra colonias genotipo 1a-H77 y 1b-Con1 en ensayos de replicación en cultivos celulares HCV fueron 14,1 pM y 5 pM, respectivamente. Los valores de EC50 promedio de ombitasvir contra replicados de HCV conteniendo genes NS5A de un panel de aislados de genotipos 1a y 1b de sujetos naïve fueron 0,68 pM (rango 0,35 a 0,88 pM; n = 11) y 0,94 pM (rango 0,74 a 1,5 pM; n = 11), respectivamente. Ombitasvir tuvo valores de EC50 de 12 pM, 4,3 pM, 19 pM, 1,7 pM, 3,2 pM y 366 pM contra replicados quiméricos construidos con NS5A a partir de aislados simples representando genotipos 2a, 2b, 3a, 4a, 5a y 6a, respectivamente.

Paritaprevir: Los valores de EC50 de paritaprevir contra colonias genotipo 1a-H77 y 1b-Con1 en ensayos de replicación en cultivos celulares HCV fueron 1,0 nM y 0,21 pM, respectivamente. Los valores de EC50 promedio de paritaprevir contra replicados de HCV conteniendo genes NS5A de un panel de aislados de genotipos 1a y 1b de sujetos naïve fueron 0,68 nM (rango 0,43 a 1,87 nM; n = 11) y 0,06 nM (rango 0,03 nM a 0,09 nM; n = 9), respectivamente. Paritaprevir tuvo un valor de EC50 de 5,3 nM contra línea celular de replicados genotipo 2a-JFH-1 HCV, y valores EC50 de 19 nM, 0,09 nM y 0,68 nM contra líneas celulares conteniendo NS3 a partir de un aislado simple de genotipo 3a, 4a y 6a, respectivamente.

En ensayos en cultivos celulares de replicados HCV, ritonavir no exhibió un efecto antiviral directo y la presencia de ritonavir no afectó la actividad antiviral de paritaprevir.

Dasabuvir: Los valores de EC50 de dasabuvir contra colonias genotipo 1a-H77 y 1b-Con1 en ensayos de replicación en cultivos celulares HCV fueron 7,7 nM y 1,8 nM, respectivamente. Los valores de EC50 promedio de dasabuvir contra replicados de HCV conteniendo genes NS5A de un panel de aislados de genotipos 1a y 1b de sujetos naïve fueron 0,6 nM (rango 0,4 a 2,1 nM; n = 11) y 0,3 nM (rango 0,2 nM a 2 nM; n = 10), respectivamente.

Combinación de Actividad Antiviral

La evaluación de combinaciones en pares de ombitasvir, paritaprevir, dasabuvir y ribavirina en ensayos de cultivos celulares de replicados de HCV no mostró evidencia de antagonismo en actividad antiviral.

Resistencia

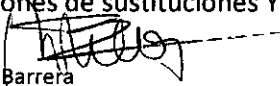
En Cultivo Celular

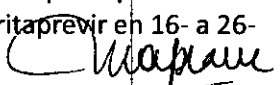
La exposición de replicados de HCV genotipo 1a y 1b a ombitasvir, paritaprevir o dasabuvir resultó en replicados resistentes a la droga con sustituciones en aminoácidos en NS5A, NS3 o NS5B, respectivamente. Las sustituciones de aminoácidos en cultivos celulares seleccionados NS5A, NS3 o NS5B o identificados en ensayos clínicos Fase 2b y 3 fueron fenotípicamente caracterizados en replicados de genotipos 1a y 1b.

Para ombitasvir, en replicados HCV genotipo 1a, sustituciones NS5A simples M28T/V, Q30E/R, L31V, H58D y Y93C/H/L/N redujeron la actividad antiviral de ombitasvir en 58- a 67.000-veces. En replicados de genotipo 1b, sustituciones NS5A simple L28T, L31F/V y Y93H redujeron la actividad antiviral de ombitasvir en 8- a 661-veces. En general, combinaciones de sustituciones asociadas a resistencia de ombitasvir en replicados de genotipo 1a o 1b HCV redujo aún más la actividad antiviral de ombitasvir.

Para paritaprevir, en replicados de HCV genotipo 1a, sustituciones NS3 simples F43L, R155G/K/S, A156T y D168A/E/F/H/N/V/Y redujeron la actividad antiviral de paritaprevir en 7- a 219-veces. Una sustitución NS3 Q80K en un replicado de genotipo 1a redujo 3 veces la actividad antiviral de paritaprevir. Combinaciones de sustituciones V36M, Y56H o E357K con sustituciones R155K o D168 redujo la actividad de paritaprevir en 2- a 7-veces adicionales en relación a la sustitución R155K o D168 simple en replicados de genotipo 1a.

Sustituciones NS3 A156T and D168A/H/V en replicados de genotipo 1b redujo la actividad antiviral de paritaprevir en 7- a 159-veces. Combinaciones de sustituciones Y56H con sustituciones D168 redujo la actividad de paritaprevir en 16- a 26-


Dra. María Pilar Barrera
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
AbbVie S.A.


Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Directora Técnica
AbbVie S.A.

10970

C. DS0489 - Revisado Mayo 2016

veces adicionales en relación a la sustitución D168 en replicados de genotipo 1b.

Para dasabuvir, sustituciones NS5B simples C316Y, M414I/T, E446K/Q, Y448C/H, A553T, G554S, S556G/R y Y561H redujo la actividad antiviral de dasabuvir en 8- a 1.472-veces. En replicados de genotipo 1b, sustituciones NS5B simples C316H/N/Y, S368T, N411S, M414I/T, Y448C/H, A553V, S556G y D559G redujeron la actividad antiviral de dasabuvir en 5- a 1.569-veces.

En estudios clínicos

En un análisis en pool de sujetos tratados con regímenes de ombitasvir, paritaprevir y dasabuvir con o sin ribavirina (durante 12 o 24 semanas) en estudios clínicos Fase 2b y Fase 3, se condujeron análisis de resistencia para 64 sujetos que mostraron falla virológica (20 con falla virológica en el tratamiento, 44 con recaída post tratamiento). Las sustituciones emergentes del tratamiento observadas en las poblaciones virales de estos sujetos se muestran en la Tabla 8. Las sustituciones emergentes de tratamiento se vieron en los 3 objetivos del fármaco en 30/57 (53%) de sujetos infectados con HCV genotipo 1a y 1/6 (17%) de sujetos infectados con HCV genotipo 1b.

Tabla 8. Sustituciones de aminoácidos emergentes de tratamiento en análisis en pool de regímenes VIEKIRA PAK con o sin ribavirina (12- o 24-semanas de duración) en ensayos clínicos Fase 2b y Fase 3

Objetivo	Sustituciones de aminoácidos emergentes	Genotipo 1 ^a N = 58 ^a % (n)	Genotipo 1b N = 6 % (n)
NS3	Cualquiera de las siguientes sustituciones 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 ^b	7 (4)	--
	V55I ^b	7 (4)	--
	Y56H ^b	10 (6)	50 (3)
	I132V ^b	7 (4)	--
	R155K	16 (9)	--
	D168 (cualquiera) ^d	72 (42)	67 (4)
	D168V	59 (34)	50 (3)
	P334S ^{b,c}	7 (4)	--
	E357K ^{b,c}	5 (3)	17 (1)
	V406A/I ^{b,c}	5 (3)	--
	T449I ^{b,c}	5 (3)	--
	P470S ^{b,c}	5 (3)	--
	NS4A V23A ^b	--	17 (1)
	F43L ^b , Q80L ^b , A156G, S342P ^{b,c}	<5%	--
NS5A	Cualquiera de las siguientes sustituciones 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 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)

Dra. María Pilar Barrera
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
AbbVie S.A.

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Directora Técnica
AbbVie S.A.

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 objetivo NS5B.
 b) Se observaron sustituciones en combinación con otras sustituciones emergentes en posiciones R155 o D168 de NS3.
 c) Posición ubicada en dominio helicoidal NS3.
 d) d. D168A/F/H/I/L/N/T/V/Y.

Persistencia de las Sustituciones Asociadas con la Resistencia

La persistencia de las sustituciones de aminoácidos asociadas con la resistencia de paritaprevir, ombitasvir y dasabuvir en NS5A, NS3 y NS5B, respectivamente, se evaluó en los sujetos infectados por el genotipo 1a del HCV en estudios Fase 2b cuyos sujetos tuvieron al menos una sustitución asociada con la resistencia al tratamiento en el objetivo de la droga y con datos disponibles hasta al menos 24 semanas post-tratamiento. Se realizaron análisis de secuencia de nucleótidos de población y clonal (sensibilidad del ensayo de aproximadamente 5-10%) para detectar la persistencia de las poblaciones virales con las sustituciones asociadas al tratamiento.

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

Para paritaprevir, las poblaciones virales con 1 o más sustituciones asociadas al tratamiento en NS3 persistieron a niveles detectables hasta al menos la Semana 24 de Post-Tratamiento en 17/29 (59%) sujetos, y hasta la Semana 48 de Post-Tratamiento en 5/22 (23%) sujetos con los datos disponibles. La variante R155K asociada con la resistencia se mantuvo detectable en 5/8 (63%) sujetos hasta la Semana 24 de Post-Tratamiento, y en 1/5 (20%) sujetos hasta la Semana 48 de Post-Tratamiento. Las sustituciones D168 asociadas con la resistencia se mantuvieron detectables en 6/22 (27%) sujetos hasta la Semana 24 de Post-Tratamiento y ya no fueron detectables hasta la Semana 48 de Post-Tratamiento.

Para dasabuvir, las poblaciones virales con 1 o más sustituciones asociadas al tratamiento en NS5B persistieron a niveles detectables hasta al menos la Semana 24 de Post-Tratamiento en 11/16 (69%) sujetos, y hasta la Semana 48 de Post-Tratamiento en 8/15 (53%) sujetos con los datos disponibles. S556G emergentes del tratamiento persistieron durante la Semana 48 Post-Tratamiento en 6/9 (67%) sujetos.

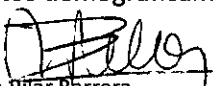
Debido a las tasas de fallo virológico en estudios clínicos menores del 1% para sujetos infectados por genotipo 1b HCV, no pudo establecerse la tendencia en persistencia de sustituciones emergentes de tratamiento en este genotipo.

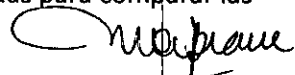
La falta de detección de virus conteniendo una sustitución asociada a resistencia no indica que el virus resistente no esté presente a niveles clínicamente significativos. Se desconoce el impacto clínico a largo plazo de la emergencia o persistencia de virus con sustituciones asociadas a resistencia a VIEKIRA PAK.

Efecto de polimorfismos HCV basales sobre la respuesta al tratamiento

Un análisis en pool de sujetos en estudios clínicos Fase 3 de ombitasvir, paritaprevir y dasabuvir con o sin ribavirina fue conducido para explorar la asociación entre polimorfismos basales asociados a resistencia NS5A, NS3 o NS5B HCV y el resultado del tratamiento.

Muestras basales de sujetos infectados con HCV genotipo 1a que presentaron falla virológica (n=47), y muestras de un subgrupo de sujetos demográficamente emparejados que alcanzaron SVR (n=94), fueron analizadas para comparar las


 Dra. María Pilar Barrera
 Farmacéutica – Co-Directora Técnica
 AbbVie S.A.


 Dra. María Alejandra Blanc
 Farmacéutica – Directora Técnica
 AbbVie S.A.

frecuencias de polimorfismos asociados a resistencia en estas dos poblaciones. El polimorfismo NS3 Q80K se detectó en aproximadamente 38% de sujetos en este análisis y fue aproximadamente enriquecido en dos veces en sujetos con falla virológica en comparación con sujetos que alcanzaron SVR. Se detectaron polimorfismos asociados a resistencia por ombitasvir en NS5A (datos en pool de todas las posiciones de aminoácidos asociados a resistencia) en aproximadamente 22% de sujetos en este análisis y similarmente fueron enriquecidos en aproximadamente 2 veces en sujetos con falla virológica. Se detectaron polimorfismos asociados a resistencia por dasabuvir en NS5B en aproximadamente 5% de sujetos en este análisis y no fueron enriquecidos en sujetos con falla virológica.

En contraste con el análisis del subset en Fase 3, no se observó asociación entre polimorfismos NS3 o NS5A y resultado de tratamiento en un análisis de sujetos infectados con genotipo 1a HCV (n=174 para NS3 y n=183 para NS5A) que recibieron ombitasvir, paritaprevir y dasabuvir con o sin ribavirina (por 12 o 24 semanas) en un estudio en Fase 2b.

No se espera que polimorfismos HCV basales tengan un impacto sustancial sobre la probabilidad de alcanzar SVR cuando se use VIEKIRA PAK como se lo recomienda para pacientes infectados por HCV genotipo 1a y 1b, basados en las bajas tasas de falla virológica en estudios clínicos.

Resistencia cruzada

Se espera resistencia cruzada por clase entre inhibidores NS5A, inhibidores de proteasa NS3/4A e inhibidores no nucleósidos NS5B palma. Dasabuvir mantuvo actividad completa contra replicados HCV conteniendo una única sustitución NS5B S282T, asociada con resistencia a análogos de nucleósidos inhibidores de polimerasa NS5B. En estudios clínicos de VIEKIRA PAK, ningún sujeto que experimentó falla virológica tuvo sustituciones emergentes de tratamiento potencialmente asociadas con resistencia a análogos de nucleósidos inhibidores de polimerasa NS5B.

El impacto de experiencia a tratamiento previo con ombitasvir, paritaprevir o dasabuvir sobre la eficacia de otros inhibidores NS5A, inhibidores de proteasa NS3/4A o inhibidores NS5B no fue estudiado.

Similarmente, no se estudió la eficacia de VIEKIRA PAK en sujetos que fallaron en tratamientos previos con otro inhibidor NS5A, inhibidor de proteasa NS3/4A o inhibidor NS5B.

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteración de la Fertilidad

Carcinogénesis y Mutagénesis


Ombitasvir: Ombitasvir resultó no carcinogénico en un estudio de 6 meses sobre ratón transgénico hasta la más alta dosis evaluada (150 mg por kg por día). El estudio de carcinogenicidad de ombitasvir en ratas está corriendo.

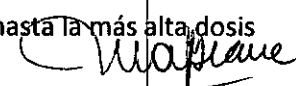
Ombitasvir y sus metabolitos inactivos humanos principales (M29, M36) fueron no genotóxicos en una batería de ensayos *in vitro* o *in vivo*, incluyendo mutagenicidad bacteriana, aberración de cromosomas usando linfocitos de sangre humana periférica y ensayo sobre micronúcleo de ratón *in vivo*.

Paritaprevir, Ritonavir: Paritaprevir y ritonavir resultaron no carcinogénicos en un estudio de 6 meses sobre ratón transgénico hasta la más alta dosis evaluada (30/300 mg por kg por día). Similarmente, paritaprevir y ritonavir fueron no carcinogénicos en un estudio de dos años en ratas hasta la mayor dosis analizada (300/30 mg por kg por día), resultando en exposiciones a paritaprevir de aproximadamente 9 veces la dosis más alta en humanos de 150 mg.

Paritaprevir fue positivo en un test de aberración de cromosoma *in vitro* usando linfocitos humanos. Paritaprevir fue negativo en ensayo de mutación bacteriana y en dos ensayos de toxicidad genética *in vivo* (micronúcleo de médula de rata y test Comet de hígado de rata).

Dasabuvir: Dasabuvir resultó no carcinogénico en un estudio de 6 meses sobre ratón transgénico hasta la más alta dosis


Dra. María Pilar Barrera
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
AbbVie S.A.


Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Directora Técnica
AbbVie S.A.



evaluada (2000 mg por kg por día). El estudio de carcinogenicidad de dasabuvir en ratas está corriendo.

Dasabuvir fue no genotóxico en una batería de ensayos in vitro o in vivo, incluyendo mutagenicidad bacteriana, aberración de cromosomas usando linfocitos de sangre humana periférica y ensayo sobre micronúcleo de ratón in vivo.

Si VIEKIRA PAK se administra con ribavirina, referirse a la información de prescripción de ribavirina para información de carcinogénesis y mutagénesis.

Alteración de fertilidad

Ombitasvir: Ombitasvir no tuvo efectos sobre viabilidad embrionaria o fertilidad cuando se evaluó en ratones hasta la mayor dosis de 200 mg por kg por día. Exposiciones a ombitasvir a estas dosis fueron aproximadamente 25 veces la exposición en humanos a dosis clínica recomendada.

Paritaprevir, Ritonavir: Paritaprevir y ritonavir no tuvieron efectos sobre viabilidad embrionaria o fertilidad cuando se evaluó en ratones hasta la mayor dosis de 300/30 mg por kg por día. Exposiciones a paritaprevir a estas dosis fueron aproximadamente 2 a 5 veces la exposición en humanos a dosis clínica recomendada.

Dasabuvir: Dasabuvir no tuvo efectos sobre viabilidad embrionaria o fertilidad cuando se evaluó en ratones hasta la mayor dosis de 800 mg por kg por día. Exposiciones a dasabuvir a estas dosis fueron aproximadamente 33 veces la exposición en humanos a dosis clínica recomendada.

Si VIEKIRA PAK se administra con ribavirina, referirse a la información de prescripción de ribavirina para información de alteración de fertilidad.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Descripción de estudios clínicos: La eficacia y seguridad de VIEKIRA PAK fue evaluada en seis ensayos clínicos multicéntricos randomizados en 2308 sujetos con infección crónica por virus de hepatitis C (HCV) genotipo 1 (GT1), incluyendo un ensayo exclusivamente en sujetos con cirrosis e insuficiencia hepática leve (Child- Pugh A), como se resume en Tabla 9.

Tabla 9. Estudios multicéntricos randomizados conducidos con VIEKIRA PAK con o sin ribavirina (RBV) en sujetos con infección crónica HCV GT1

Estudio	Población	Brazos del estudio (número de sujetos tratados=
SAPPHIRE-I (doble-ciego)	GT1 (a y b) TN ^a sin cirrosis	<ul style="list-style-type: none"> VIEKIRA PAK + RBV (473) Placebo (158)
SAPPHIRE-II (doble-ciego)	GT1 (a y b) TE ^b sin cirrosis	<ul style="list-style-type: none"> VIEKIRA PAK + RBV (297) Placebo (97)
PEARL-II (abierto)	GT1b TE sin cirrosis	<ul style="list-style-type: none"> VIEKIRA PAK + RBV (88) VIEKIRA PAK (91)
PEARL-III (doble-ciego)	GT1b TN sin cirrosis	<ul style="list-style-type: none"> VIEKIRA PAK + RBV (210) VIEKIRA PAK (209)
PEARL-IV (doble-ciego)	GT1a TN sin cirrosis	<ul style="list-style-type: none"> VIEKIRA PAK + RBV (100) VIEKIRA PAK (205)
TURQUOISE-II (abierto)	GT1 (a y b) TN y TE con cirrosis	<ul style="list-style-type: none"> VIEKIRA PAK + RBV (12 semanas) (208) VIEKIRA PAK + RBV (24 semanas) (172)

a) TN, tratamiento-naïve fue definido como no habiendo recibido terapia previa para infección HCV.

b) TE, tratamiento-experimentado definidos como: con recaídas previas, respondedores parciales previos, respondedores nulos previos a tratamiento pegIFN/RBV.

Dra. María Pilar Barrera
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
AbbVie S.A.

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Directora Técnica
AbbVie S.A.



- En SAPPHERE-I y -II, sujetos sin cirrosis fueron randomizados a VIEKIRA PAK con ribavirina durante 12 semanas o placebo. Los sujetos en el brazo placebo recibieron placebo por 12 semanas, y luego recibieron VIEKIRA PAK abierto en combinación con RBV por 12 semanas [ver Estudios Clínicos].
- En PEARL-II, -III y -IV, sujetos sin cirrosis fueron randomizados a recibir VIEKIRA PAK con o sin RBV por 12 semanas de tratamiento [ver Estudios Clínicos].
- En el estudio abierto TURQUOISE-II, sujetos con cirrosis compensada (Child-Pugh A) que eran naïve o habían recibido tratamiento con interferón pegilado/RBV (pegIFN/RBV), fueron randomizados para recibir VIEKIRA PAK en combinación con RBV por 12 o 24 semanas de tratamiento. Sujetos que previamente fallaron terapia con un régimen de tratamiento que incluyó VIEKIRA PAK u otro agente antiviral de acción directa fueron excluidos [ver Estudios Clínicos].

En estos seis estudios clínicos, la dosis de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir fue 25/150/100 mg una vez diaria y la de dasabuvir fue 250 mg dos veces al día. Las dosis de fármacos en VIEKIRA PAK no fueron ajustadas. Para sujetos que recibían RBV, la dosis de RBV fue 1000 mg por día para sujetos de menos de 75 kg o 1200 mg por día para sujetos de peso igual o mayor de 75 kg. Los ajustes de dosis de RBV se realizaron de acuerdo a información de prescripción de RBV.

VIEKIRA PAK con RBV fue también evaluada en los dos estudios siguientes:

- Receptores de trasplante hepático infectados con HCV GT1 (CORAL-I) [ver Estudios Clínicos].
- Sujetos con HCV GT1 coinfectados con HIV-1 (TURQUOISE-I) [ver Estudios Clínicos].

En todos los estudios clínicos, se definió respuesta virológica sostenida como HCV RNA debajo del límite inferior de cuantificación (<LLOQ) 12 semanas después del fin del tratamiento (SVR12). Los niveles de HCV RNA plasmático fueron medidos usando Ensayo HCV COBAS TaqMan (versión 2.0) para uso con High Pure System, con un LLOQ de 25 IU por ml. Se registraron los resultados de sujetos que no alcanzaron SVR12 como falla virológica (VF) en tratamiento, recaída virológica post tratamiento en semana 12 post tratamiento o falla debida a otras razones no virológicas (ejemplo, discontinuación prematura, evento adverso, pérdida de seguimiento, retiro de consentimiento).

Resultados de estudios clínicos en adultos con infección HCV crónica genotipos 1a y 1b sin cirrosis

Sujetos con infección crónica GT1a sin cirrosis

Los sujetos con infección HCV GT1a sin cirrosis tratados con VIEKIRA PAK con RBV por 12 semanas en SAPPHERE-I y -II y en PEARL-IV [ver Estudios Clínicos] tenían una edad promedio de 53 años (rango: 18 a 70); 63% eran hombres; 90% eran blancos; 7% eran negros/afroamericanos; 8% eran hispanos o latinos; 19% tenían índice de masa corporal de al menos 30 kg por m²; 55% fueron enrolados en sitios en US; 72% tenían genotipo no-CC IL28B; 85% tenían niveles basales de HCV RNA de al menos 800000 IU por ml.

La tabla 10 presenta resultados de tratamiento para sujetos GT1a HCV naïve o experimentados en tratamiento tratados con VIEKIRA PAK con RBV por 12 semanas en SAPPHERE-I, PEARL-IV y SAPPHERE-II.

Los sujetos HCV GT1a naïve sin cirrosis tratados con VIEKIRA PAK en combinación con RBV por 12 semanas en PEARL-IV tuvieron una tasa SVR12 significativamente más alta de VIEKIRA PAK sola (97% y 90% respectivamente; diferencia +7% con de intervalo de confianza 95%, +1% a +12%). VIEKIRA PAK sola no fue estudiada en sujetos experimentados en tratamiento con infección GT1a.

En SAPPHERE-I y SAPPHERE-II, ningún sujeto en grupo placebo alcanzó HCV RNA <25 IU/ml durante el tratamiento.

Dra. María Pilar Barrera
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
AbbVie S.A.

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Directora Técnica
AbbVie S.A.

Tabla 10. SVR12 para sujetos infectados con HCV genotipo 1a sin cirrosis naïve o previamente tratados con PegIFN/RBV

	VIEKIRA PAK con RBV por 12 Semanas - % (n/N)
GT1a tratamiento-naïve	
SAPPHIRE-I SVR12	
Resultado para sujetos sin SVR12	96% (308/322)
VF en tratamiento	<1% (1/322)
Recaída	2% (6/314)
Otros	2% (7/322)
PEARL-IV SVR12	
Resultado para sujetos sin SVR12	97% (97/100)
VF en tratamiento	1% (1/100)
Recaída	1% (1/98)
Otros	1% (1/100)
GT1a tratamiento-experimentado	
SAPPHIRE-II SVR12	
Resultado para sujetos sin SVR12	96% (166/173)
VF en tratamiento	0% (0/173)
Recaída	3% (5/172)
Otros	1% (2/173)
SVR12 por experiencia previa con pegIFN	
Respondedor Nulo	95% (83/87)
Respondedor Parcial	100% (36/36)
Con Recaída	94% (47/50)

Sujetos con infección crónica GT1a sin cirrosis

Sujetos con infección HCV GT1b sin cirrosis fueron tratados con VIEKIRA PAK con o sin RBV por 12 semanas en PEARL-II y -III [ver Estudios Clínicos]. Los sujetos tenían una edad promedio de 52 años (rango: 22 a 70); 47% eran hombres; 93% eran blancos; 5% eran negros/afroamericanos; 2% eran hispanos o latinos; 21% tenían índice de masa corporal de al menos 30 kg por m²; 21% fueron enrolados en sitios en US; 83% tenían genotipo no-CC IL28B; 77% tenían niveles basales de HCV RNA de al menos 800000 IU por ml.


La tasa SVR para sujetos infectados HCV GT1b sin cirrosis tratados con VIEKIRA PAK sin RBV por 12 semanas en PEARL-II (con experiencia en tratamientos: respondedor nulo, n=32; respondedor parcial, n=26; recaída, n=33) y PEARL-III (naïve, n=209) fue 100%.

Resultados de estudios clínicos en adultos con infección HCV crónica genotipos 1a y 1b y cirrosis compensada

TURQUOISE-II fue un estudio abierto que enroló 380 sujetos infectados con HCV GT1a y 1b con cirrosis e insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) que eran naïve de tratamiento o no alcanzaron SVR con un tratamiento previo con pegIFN/RBV. Los sujetos fueron randomizados para recibir VIEKIRA PAK en combinación con RBV por 12 o 24 semanas de tratamiento.

Los sujetos tenían una edad promedio de 58 años (rango: 21 a 71); 70% eran hombres; 95% eran blancos; 3% eran negros/afroamericanos; 12% eran hispanos o latinos; 28% tenían índice de masa corporal de al menos 30 kg por m²; 43% fueron enrolados en sitios en US; 82% tenían genotipo no-CC IL28B; 86% tenían niveles basales de HCV RNA de al menos 800000 IU por ml; 69% tenían infección HCV GT1a, 31% tenían infección HCV GT1b; 42% eran naïve de tratamiento, 36%


Dra. María Pilar Barrera
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
AbbVie S.A.


Dra. María Alejandra Blañc
Farmacéutica – Directora Técnica
AbbVie S.A.

eran respondedores nulos a tratamiento previo con pegIFN/RBV; 8% eran respondedores parciales a pegIFN/RBV previo, 14% presentaron recaída a pegIFN/RBV previo; 15% tenían recuentos plaquetarios menores de 90 x 10⁹ por L; 50% tenían albúmina menor a 4,0 mg por dl.

La tabla 11 presenta los resultados de tratamiento para sujetos con GT1 naïve y experimentados, con cirrosis, tratados con VIEKIRA PAK con RBV por 12 ó 24 semanas en TURQUOISE-II. En sujetos infectados con GT1a, la diferencia general de SVR12 entre 24 y 12 semanas de tratamiento con VIEKIRA PAK con RBV fue +6% con intervalo de confianza del 95%, 0,1% a +13% con diferencias debidas a historias de pretratamiento.

Tabla 11. TURQUOISE-II SVR12 para sujetos infectados con HCV crónica genotipo 1 con cirrosis tratamiento-naïve o previamente tratados con pegIFN/RBV

	GT1a		GT1b
	VIEKIRA PAK con RBV por 24 Semanas % (n/N)	VIEKIRA PAK con RBV por 12 Semanas % (n/N)	VIEKIRA PAK con RBV por 12 Semanas % (n/N)
R12	95% (115/121)	89% (124/140)	99% (67/68)
Resultado para sujetos sin SVR12			
VF en tratamiento	2% (3/121)	<1% (1/140)	0% (0/68)
Recaída	1% (1/116)	8% (11/135)	1% (1/68)
Otros	2% (2/121)	3% (4/140)	0% (0/68)
SVR12 para Naïve	95% (53/56)	92% (59/64)	100% (22/22)
SVR12 por experiencia previa con pegIFN			
Respondedor Nulo	93% (39/42)	80% (40/50)	100% (25/25)
Respondedor Parcial	100% (10/10)	100% (11/11)	86% (6/7)
Con Recaída	100% (13/13)	93% (14/15)	100% (14/14)

Efectos de reducciones en las dosis de ribavirina sobre SVR12:

Siete por ciento de sujetos (101/1551) tratados con VIEKIRA PAK con RBV tuvieron ajuste de dosis de RBV debido a una disminución en nivel de hemoglobina; de estos, 98% (98/100) alcanzaron SVR12.

Estudios clínicos en receptores de transplante hepático seleccionados (CORAL-I)

VIEKIRA PAK con RBV fue administrada por 24 semanas a 34 receptores de transplante hepático infectados con HCV GT1 que tenían al menos 12 meses post transplante al enrolarse con función hepática normal y fibrosis leve (puntaje Metavir de fibrosis F2 o menor). La dosis inicial de RBV fue dejada a discreción del investigador siendo 600 a 800 mg por día el rango de dosis más frecuentemente seleccionado al inicio de VIEKIRA PAK y al final del tratamiento.

De los 34 sujetos (29 con infección HCV GT1a y 5 con infección HCV GT1b) enrolados (97%) alcanzaron SVR12 (97% en sujetos con infección GT1a y 100% de sujetos con infección GT1b). Un sujeto con infección HCV GT1a presentó recaída post tratamiento.

Estudios clínicos en sujetos con co-infección HCV/HIV-1 (TURQUOISE-I)

En un estudio clínico abierto, 63 sujetos con infección HCV GT1 coinfectados con HIV-1 fueron tratados por 12 ó 24 semanas con VIEKIRA PAK en combinación con RBV. Los sujetos estaban en terapia antiretroviral HIV-1 estable (ART) que incluía tenofovir disoproxil fumarato más emtricitabina o lamivudina, administrado con atazanavir o raltegravir boosteado con ritonavir. Los sujetos en atazanavir detuvieron el componente ritonavir de su régimen ART HIV-1 al iniciar el tratamiento con VIEKIRA PAK en combinación con RBV. Atazanavir fue tomado con la dosis matinal de VIEKIRA PAK. El componente ritonavir del régimen ART HIV-1 se reinició luego de completarse el tratamiento con VIEKIRA PAK y RBV.

Los sujetos tenían una edad promedio de 51 años (rango: 31 a 69); 24% de los sujetos eran negros; 81% de los sujetos tenían

Dra. María Pilar Barrera
 Farmacéutica – Co-Directora Técnica
 AbbVie S.A.

Dra. María Alejandra Blanc
 Farmacéutica – Directora Técnica
 AbbVie S.A.

genotipo no-CC IL28B; 19% de sujetos tenían cirrosis compensada; 67% de sujetos eran naïve de tratamiento HCV; 33% de sujetos habían fallado tratamiento previo con pegIFN/RBV; 89% de sujetos tenían infección HCV genotipo 1a.

Las tasas de SVR12 fueron 91% (51/56) para sujetos con infección HCV GT1a y 100% (7/7) para aquéllos con infección HCV GT1b. De los 5 sujetos no respondedores, 1 experimentó avance virológico, 1 discontinuó tratamiento, 1 experimentó recaída y 2 sujetos mostraron evidencia de reinfección HCV post tratamiento.

Un sujeto presentó HIV-1 RNA >400 copies/ml durante el período post tratamiento. Este sujeto no presentó evidencia de resistencia al régimen ART. Ningún sujeto cambió su régimen ART debido a pérdida de supresión plasmática HIV-1 RNA.

Durabilidad de respuesta

En un ensayo clínico abierto, 92% de sujetos (526/571) que recibían varias combinaciones de antivirales de acción directa incluídas en VIEKIRA PAK con o sin RBV alcanzaron SVR12 y 99% de esos que alcanzaron SVR12 mantuvieron su respuesta hasta la semana 48 post tratamiento (SVR48).

SOBREDOSIFICACIÓN

En caso de sobredosificación, se recomienda controlar al paciente para detectar posibles signos o síntomas de reacciones adversas e instituir inmediatamente el tratamiento sintomático adecuado. Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: En Argentina:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666 / 2247.
- Hospital A. Posadas (011) 4654-6648 / 4658-7777
- Hospital General de Agudos Dr. J. Fernández (011) 4801-5555 / 4801-7767
- Hospital de Pediatría Pedro Elizalde (ex Casa Cuna) (011) 4300-2115
- Hospital de Clínicas José de San Martín (011) 4961-5452/6001/6004/6034/6046.

PRESENTACIÓN/CONDICIONES DE CONSERVACIÓN

VIEKIRA PAK se dispensa en un envase mensual para un total de 28 días de terapia. Cada estuche mensual contiene cuatro estuches semanales. Cada estuche semanal contiene siete envases diarios.

Cada envase diario contiene cuatro comprimidos: dos comprimidos de ombitasvir, paritaprevir y ritonavir 12,5/75/50 mg y los comprimidos de dasabuvir 250 mg, e indica qué comprimidos necesitan ser administrados en la mañana y en la noche.

Conservar a temperatura no mayor a 30°C.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

AbbVie S.A., Ing. E. Butty 240, Piso 13 (C1001AFB), Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 57830 - Directora Técnica: María Alejandra Blanc, farmacéutica.

Manufacturado por: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir comprimidos recubiertos: Fournier Laboratories Ireland Limited, Cork, Irlanda. -

Dasabuvir comprimidos recubiertos: AbbVie Ireland NL B.V., Sligo, Irlanda. - **Acondicionado por:** AbbVie Inc. North Chicago, Estados Unidos.

Aprobado por Disposición ANMAT N°



Dra. María Pilar Barrera
Farmacéutica - Co-Directora Técnica
AbbVie S.A.

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica - Directora Técnica
AbbVie S.A.

PROYECTO
INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Leer esta información antes de comenzar a tomar VIEKIRA PAK y cada vez que tenga envase nuevo. Puede haber nueva información. Esta información no reemplaza el diálogo con su médico sobre su condición médica o tratamiento. Usted y su médico deben conversar sobre su tratamiento con VIEKIRA PAK antes de iniciarlo y durante las revisiones de rutina. Deberá seguir bajo vigilancia médica mientras reciba VIEKIRA PAK.

Cuando tome VIEKIRA PAK en combinación con ribavirina, deberá también leer la Guía de Medicación de ribavirina.

Cuál es la información más importante que debo saber sobre VIEKIRA PAK?

VIEKIRA PAK puede causar problemas hepáticos graves, sobre todo en personas con ciertos tipos de cirrosis. Estos problemas hepáticos graves pueden conducir a la necesidad de un trasplante de hígado, o pueden conducir a la muerte.

VIEKIRA PAK puede causar incremento en resultados de función hepática, especialmente si usa medicamentos a base de etinilestradiol (como productos para control de natalidad).

- Debe parar de tomar medicamentos de etinilestradiol antes de comenzar el tratamiento con VIEKIRA PAK. Ver la sección "Quiénes no deben tomar VIEKIRA PAK?" para una lista de dichos medicamentos.
- Si usa esos medicamentos para control de natalidad, debe usar otro método de control de natalidad durante el tratamiento con VIEKIRA PAK y por alrededor de 2 semanas luego de finalizar el tratamiento con VIEKIRA PAK. Su médico le indicará cuándo puede comenzar a tomar medicamentos con etinilestradiol.
- Su médico deberá hacer exámenes de sangre para controlar su función hepática durante las primeras 4 semanas y cuando sea necesario durante el tratamiento con VIEKIRA PAK.
- Su médico podrá decirle que deje de tomar VIEKIRA PAK si desarrolla signos o síntomas de problemas hepáticos.
- Dígale a su médico inmediatamente si desarrolla cualquiera de los siguientes síntomas, o si empeoran durante el tratamiento con VIEKIRA PAK:
 - ✓ cansancio
 - ✓ debilidad
 - ✓ pérdida del apetito
 - ✓ náuseas y vómitos
 - ✓ color amarillo de piel o de ojos
 - ✓ cambio de color de deposiciones
 - ✓ confusión
 - ✓ Hinchazón de la zona de estomago

Qué es VIEKIRA PAK?

VIEKIRA PAK es un medicamento de prescripción usado con o sin ribavirina para tratar gente con infección por hepatitis C crónica HCV (que dura mucho tiempo) genotipo 1, incluyendo gente que tiene cierto tipo de cirrosis (compensada).

Dra. María Pilar Barrera
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
AbbVie S.A.

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Directora Técnica
AbbVie S.A.

VIEKIRA PAK no es para gente con cirrosis avanzada (descompensada). Si tiene cirrosis, hable con su médico antes de tomar VIEKIRA PAK.

VIEKIRA PAK contiene 2 diferentes tipos de comprimidos. Usted debe tomar ambos tipos de comprimidos exactamente del modo en que se han prescrito, para tratar su infección por virus de hepatitis C (HCV) crónica.


- el comprimido rosa contiene: los medicamentos ombitasvir, paritaprevir y ritonavir
- el comprimido beige contiene: el medicamento dasabuvir

Cuando tome VIEKIRA PAK con ribavirina, deberá también leer la Guía de Medicación de ribavirina.


No se conoce si VIEKIRA PAK es seguro y efectivo en niños de menos de 18 años de edad.

Quiénes no deberían tomar VIEKIRA PAK? No tomar VIEKIRA PAK si usted:

- tiene ciertos problemas hepáticos
- toma alguno de los siguientes medicamentos:
 - alfuzosin clorhidrato
 - carbamazepina
 - **cisaprida**
 - colchicina
 - efavirenz
- medicamentos conteniendo ergot incluyendo:
 - ergotamina tartrato
 - dihidroergotamina mesilato
 - metilergonovina
- medicamentos conteniendo etinilestradiol:
 - comprimidos y parches combinados para control de natalidad
 - anillos hormonales vaginales
 - terapia de reemplazo hormonal
- gemfibrozilo
- lovastatina
- midazolam, cuando se administre oralmente
- fenitoína
- fenobarbital



Dra. María Píjar Barrera
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
AbbVie S.A.



Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Directora Técnica
AbbVie S.A.



- pimozida
- rifampicina
- sildenafil citrato, cuando se administre por hipertensión pulmonar arterial
- simvastatina
- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) o productos que contengan Hierba de San Juan
- triazolam
- tengan rash severo después de haber tomado ritonavir

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

Decirle a su médico sobre todas sus condiciones médicas incluyendo si usted:


- tiene problemas hepáticos además de infección por hepatitis C. Ver "Quiénes no deberían tomar VIEKIRA PAK?"
- tengan infección por HIV
- hayan tenido transplante hepático. Si usted toma el medicamento tacrolimus o ciclosporina para ayudar a prevenir el rechazo de su hígado transplantado, la cantidad de dichos fármacos en sangre puede incrementarse durante el tratamiento con VIEKIRA PAK.
- Su médico deberá controlar el nivel de tacrolimus o ciclosporina en sangre y, de ser necesario, cambiar la dosis de esas medicinas o con cuánta frecuencia las toma.
- Cuando termine de tomar VIEKIRA PAK o si tiene que dejar VIEKIRA PAK por cualquier razón, su médico deberá decirle qué dosis de tacrolimus o ciclosporina deberá tomar y con cuánta frecuencia.
- presenta otras condiciones médica
- está embarazada o planeando quedar embarazada. Se desconoce si VIEKIRA PAK puede dañar a su bebé. Cuando tome VIEKIRA PAK en combinación con ribavirina, deberá también leer la Guía de Medicación de ribavirina.
- Si usted está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si VIEKIRA PAK pasa a la leche materna. Hablar con su médico sobre la mejor forma para alimentar a su bebé si toma VIEKIRA PAK.

Infórmele a su médico los medicamentos que toma, incluyendo medicamentos prescritos y de venta libre, vitaminas y suplementos herbarios. Algunos medicamentos interactúan con VIEKIRA PAK. Tenga una lista de sus medicamentos para mostrar a su médico y farmacéutico.

- Puede preguntar a su médico o farmacéutico sobre la lista de medicamentos que interactúan con VIEKIRA PAK
- No comenzar a tomar un nuevo medicamento sin avisarle a su médico. Su médico puede decirle si es seguro que tome VIEKIRA PAK con otros medicamentos.

Cuando termine el tratamiento con VIEKIRA PAK:

- Si su médico cambió la dosis de sus medicamentos usuales durante el tratamiento con VIEKIRA PAK: Pregunte a su médico sobre cuándo debe retomar su dosis original luego de finalizar el tratamiento con VIEKIRA PAK.



Dra. María Pilar Barrera
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
AbbVie S.A.



Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Directora Técnica
AbbVie S.A.





10970

- Si su médico le dijo que dejara de tomar alguno de sus medicamentos usuales durante el tratamiento con VIEKIRA PAK: Pregunte a su médico si debería comenzar a tomar estos medicamentos luego de finalizar el tratamiento con VIEKIRA PAK.

Cómo debo tomar VIEKIRA PAK?

- Tomar VIEKIRA PAK exactamente del modo en que su médico le indicó que lo tome. No cambie su dosis a menos que su médico se lo indique.
- No deje de tomar VIEKIRA PAK sin antes hablarlo con su médico.
- Cuando usted reciba una prescripción de VIEKIRA PAK, usted recibirá un estuche mensual que contiene medicamento suficiente para 28 días.

Cada estuche mensual de VIEKIRA PAK contiene 4 estuches más pequeños.

- Cada uno de los 4 estuches más pequeños contiene suficientes envases de dosis diarias de medicamento que alcanza para 7 días (1 semana).
- Cada envase de dosis diaria contiene todo el medicamento VIEKIRA PAK para 1 día (4 comprimidos recubiertos). Seguir las instrucciones en cada envase de dosis diaria sobre cómo remover los comprimidos.

Tomar los comprimidos de VIEKIRA PAK con una comida como sigue:

- tomar los 2 comprimidos rosas (ombitasvir, paritaprevir y ritonavir) con 1 de los comprimidos beige (dasabuvir), a alrededor de la misma hora cada mañana.
- tomar el segundo comprimido beige (dasabuvir), a alrededor de la misma hora cada noche.
- Si saltea una dosis de los comprimidos rosas y si pasaron menos de 12 horas del momento en que usualmente toma su dosis, tomar la dosis saltada con una comida tan pronto como sea posible. Luego tomar su próxima dosis a la hora usual, con una comida.
- Si saltea una dosis de los comprimidos rosas y si pasaron más de 12 horas del momento en que usualmente toma su dosis, no tomar la dosis saltada. Luego tomar su próxima dosis a la hora usual, con una comida.
- Si saltea una dosis de los comprimidos beige y si pasaron menos de 6 horas del momento en que usualmente toma su dosis, tomar la dosis saltada con una comida tan pronto como sea posible. Luego tomar su próxima dosis a la hora usual, con una comida.
- Si saltea una dosis de los comprimidos rosas y si pasaron más de 6 horas del momento en que usualmente toma su dosis, no tomar la dosis saltada. Luego tomar su próxima dosis a la hora usual, con una comida.
- Instruir a los pacientes que no tomen más de la dosis prescrita de VIEKIRA PAK para compensar la dosis perdida.
- Si tomó demasiado VIEKIRA PAK, llamar al médico o concurrir a la sala de emergencia más cercana inmediatamente.

Cuáles son los posibles efectos adversos de VIEKIRA PAK?

Ver "Cuál es la información más importante que debo saber sobre VIEKIRA PAK?"

Dra. María Pilar Barrera
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
AbbVie S.A.

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Directora Técnica
AbbVie S.A.

Efectos adversos de VIEKIRA PAK cuando se usa con ribavirina incluyen:

10970

- cansancio
- náuseas
- picazón
- reacciones cutáneas como enrojecimiento o rash
- problemas para dormir
- sentirse débil

Efectos adversos de VIEKIRA PAK cuando se usa sin ribavirina incluyen:

- náuseas
- picazón
- problemas para dormir

Coménteles a su médico sobre cualquier efecto adverso que lo moleste o que no cese. Estos no son todos los posibles efectos adversos de VIEKIRA PAK. Para mayor información consulte con su médico o farmacéutico.

Cómo debo conservar VIEKIRA PAK?

- Conservar a temperatura no mayor a 30°C.

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

Información general sobre el uso seguro y efectivo de VIEKIRA PAK

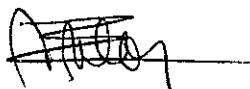
Se desconoce si el tratamiento con VIEKIRA PAK evitará que usted infecte a otra persona con el virus de la hepatitis C durante su tratamiento. Hable con su médico sobre las formas de prevenir la diseminación del virus de hepatitis C.

Los medicamentos son a veces prescritos para propósitos diferentes a los listados en la Guía de Medicación. No use VIEKIRA PAK para una condición para la cual no ha sido prescrito. No entregue VIEKIRA PAK a otra gente, aún si tiene la misma condición que usted tiene. Puede dañarlos.

Si necesita mayor información sobre VIEKIRA PAK, hable con su médico. Puede preguntar a su farmacéutico o médico por información sobre VIEKIRA PAK que está escrita para profesionales de la salud.

Para mayor información, llamar al 5282-7200

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”



Dra. María Pilar Barrera
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
AbbVie S.A.



Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Directora Técnica
AbbVie S.A.

