

ANEXO I

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg comprimidos recubiertos con película.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 12,5 mg de ombitasvir, 75 mg de paritaprevir y 50 mg de ritonavir.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimidos recubiertos con película, de color rosa, ovalados, biconvexos, con unas dimensiones de 18,8 mm x 10,0 mm, con "AV1" grabado por un lado.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Viekirax está indicado en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la hepatitis C crónica (HCC) en adultos (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.1).

Para conocer la actividad específica frente al genotipo del virus de la hepatitis C (VHC), ver secciones 4.4 y 5.1.

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con Viekirax debe ser iniciado y controlado por un médico con experiencia en el tratamiento de la HCC.

Posología

La dosis recomendada de Viekirax es de dos comprimidos de 12,5 mg/75 mg/50 mg una vez al día, acompañados de alimentos.

Viekirax se debe usar en combinación con otros medicamentos para el tratamiento del VHC (ver Tabla 1).

Tabla 1. Medicamento(s) recomendado(s) para la administración concomitante y duración del tratamiento con Viekirax en función de la población de pacientes.

Población de pacientes	Tratamiento*	Duración
Pacientes con genotipo 1b, sin cirrosis o con cirrosis compensada	Viekirax + dasabuvir	12 semanas
Pacientes con genotipo 1a, sin cirrosis	Viekirax + dasabuvir + ribavirina*	12 semanas
Pacientes con genotipo 1a, con cirrosis compensada	Viekirax + dasabuvir + ribavirina*	24 semanas (ver sección 5.1)
Pacientes con genotipo 4, sin cirrosis o con cirrosis compensada	Viekirax + ribavirina	12 semanas
* Nota: Para aquellos pacientes con genotipo 1 de subtipo desconocido o genotipo 1 mixto, seguir las recomendaciones para pacientes con genotipo 1a.		

Para consultar las indicaciones de administración específicas de dasabuvir y ribavirina, incluida la modificación de la dosis, ver las Fichas Técnicas respectivas.

Dosis omitidas

Si se omite una dosis de Viekirax el paciente debe tomar la dosis prescrita en un plazo de 12 horas. Si han pasado más de 12 horas después de la hora habitual de la toma de Viekirax, el paciente NO debe tomar la dosis omitida y debe reanudar la toma a la hora habitual prevista. Se debe indicar a los pacientes que no tomen una dosis doble.

Poblaciones especiales

Coinfección VIH-1

Seguir las recomendaciones de dosificación de la tabla 1. Para consultar las recomendaciones de dosificación con los agentes antirretrovirales, ver sección 4.4 (Tratamiento de pacientes coinfectados con VIH) y sección 4.5. Para información adicional ver sección 5.1.

Receptores de trasplante hepático

Se recomienda el tratamiento de Viekirax y dasabuvir en combinación con ribavirina durante 24 semanas en receptores de un trasplante hepático infectados por el VHC con genotipo 1. Viekirax en combinación con ribavirina está recomendado en la infección por genotipo 4. Podría ser conveniente empezar con una dosis más baja de ribavirina. En el estudio de postrasplante hepático, la dosis de ribavirina se individualizó y la mayoría de los pacientes tomaron de 600 a 800 mg al día (ver sección 5.1).

Para consultar las recomendaciones de dosis con los inhibidores de la calcineurina ver sección 4.5.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis de Viekirax en los pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de Viekirax en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave o en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal sometidos a diálisis (ver sección 5.2). En pacientes que requieran ribavirina, consultar la ficha técnica de ribavirina para más información en relación con el uso en pacientes con insuficiencia renal.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de Viekirax en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A). No se recomienda el uso de Viekirax en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) (ver las secciones 4.4 y 4.8). Viekirax está contraindicado en los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child- Pugh C) (ver sección 4.3 y 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Viekirax en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Los comprimidos recubiertos con película se administran por vía oral. Se debe indicar a los pacientes que traguen el comprimido entero (p. ej. los pacientes no deben masticar, machacar o disolver el comprimido recubierto con película). Para conseguir una absorción máxima, los comprimidos de Viekirax se deben tomar acompañados de alimentos, sin tener en cuenta el contenido de grasas o de calorías (ver sección 5.2).

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Pacientes con insuficiencia hepática grave (Child- Pugh C) (ver sección 5.2).

Uso de medicamentos que contengan etinilestradiol como aquellos contenidos en la mayoría de los anticonceptivos orales combinados o anillos vaginales anticonceptivos (ver sección 4.4 y 4.5).

Los medicamentos altamente dependientes de CYP3A para su eliminación y cuyos niveles elevados en plasma se asocian con acontecimientos graves no se pueden administrar de forma concomitante con Viekirax (ver sección 4.5) A continuación se presentan algunos ejemplos.

Sustratos CYP3A4:

- clorhidrato de alfuzosina
- amiodarona
- astemizol, terfenadina
- cisaprida
- colchicina en pacientes con insuficiencia renal o hepática
- dronedarona
- ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina, metilergometrina
- ácido fusídico
- lovastatina, simvastatina, atorvastatina
- lurasidona
- midazolam por vía oral, triazolam

- pimozida
- quetiapina
- quinidina
- ranolazina
- salmeterol
- sildenafilo (cuando se utilice para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar)
- ticagrelor

La administración conjunta de Viekirax con o sin dasabuvir con medicamentos que son inductores enzimáticos moderados o potentes puede causar un descenso de las concentraciones plasmáticas de ombitasvir, paritaprevir y ritonavir y reducir su efecto terapéutico, y no se deben administrar de forma concomitante (ver sección 4.5). Abajo se incluyen ejemplos de inductores enzimáticos moderados o potentes contraindicados.

Inductores enzimáticos:

- carbamazepina, fenitoína, fenobarbital
- efavirenz, nevirapina, etravirina
- enzalutamida
- mitotano
- rifampicina
- hierba de San Juan (*Hipericum perforatum*)

La administración conjunta de Viekirax con o sin dasabuvir con medicamentos que son inhibidores potentes de CYP3A4 pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de paritaprevir y no deben ser administrados de forma conjunta con Viekirax (ver sección 4.5). Abajo se incluyen ejemplos de inhibidores potentes de CYP3A4 contraindicados.

Inhibidores de CYP3A4:

- cobicistat
- indinavir, lopinavir/ritonavir, saquinavir, tipranavir,
- itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol
- claritromicina, telitromicina
- conivaptán

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Generales

No se recomienda la administración de Viekirax en monoterapia y se debe usar en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la infección por el VHC (ver sección 4.2 y 5.1).

Riesgo de descompensación hepática y fallo hepático en pacientes con cirrosis

Se han notificado casos pos-comercialización de descompensación y fallo hepático, incluyendo la necesidad de trasplante de hígado y muerte en pacientes tratados con Viekirax con y sin dasabuvir y con y sin ribavirina. La mayoría de los pacientes que sufrieron estas consecuencias graves, presentaban enfermedad hepática avanzada o cirrosis descompensada avanzada antes de iniciar el tratamiento. No se puede excluir un riesgo potencial, a pesar de la dificultad de establecer la causalidad debido a los antecedentes de enfermedad hepática avanzada.

No se recomienda el uso de Viekirax en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B). Viekirax está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C) (ver las secciones 4.2, 4.3, 4.8 y 5.2).

Para pacientes con cirrosis:

- Monitorizar los signos clínicos y síntomas de descompensación hepática (como ascitis, encefalopatía hepática, hemorragia por varices)
- Se deben realizar análisis específicos de parámetros hepáticos, incluyendo niveles de bilirrubina directa, al inicio del tratamiento, durante las 4 primeras semanas de tratamiento y a lo largo del tratamiento cuando esté clínicamente indicado.
- Se debe interrumpir el tratamiento en pacientes que desarrollen signos de descompensación hepática.

Elevación de ALT

Durante los ensayos clínicos con Viekirax y dasabuvir con o sin ribavirina, se produjeron elevaciones de ALT transitorias de más de 5 veces el límite superior normal, en aproximadamente el 1 % de los sujetos (35 de 3.039). Las elevaciones de ALT fueron asintomáticas y generalmente se produjeron durante las primeras 4 semanas de tratamiento, sin elevaciones concomitantes de bilirrubina y disminuyeron en aproximadamente dos semanas después del inicio de la administración continua de Viekirax y dasabuvir con o sin ribavirina.

Estos aumentos de ALT fueron más frecuentes significativamente en el subgrupo de sujetos que utilizaban medicamentos que contienen etinilestradiol como los anticonceptivos orales combinados o anillos vaginales anticonceptivos (6 de 25 sujetos) (ver sección 4.3). En contraste, la tasa de aumento de ALT en sujetos con otros tipos de estrógenos, como los típicamente utilizados en la terapia de reemplazo hormonal (p. ej. estradiol tópico y oral y estrógenos conjugados), fue similar a la tasa observada en los sujetos que no estaban usando medicamentos que contenían estrógenos (aproximadamente 1 % de cada grupo).

Los pacientes que están tomando medicamentos que contienen etinilestradiol (es decir, la mayoría los anticonceptivos orales combinados o anillos vaginales anticonceptivos) deben cambiar a un método alternativo de anticoncepción (por ejemplo, anticonceptivos solo de progestina o métodos no hormonales) antes de iniciar el tratamiento de Viekirax y dasabuvir (ver las secciones 4.3 y 4.5).

Aunque los aumentos de ALT asociados con Viekirax y dasabuvir han sido asintomáticos, se debe instruir a los pacientes para que ante cualquier síntoma que indique una inflamación temprana hepática, tales como fatiga, debilidad, falta de apetito, náuseas y vómitos, así como señales tardías tales como ictericia y heces descoloridas y consulten a un médico inmediatamente si se presentan tales síntomas. No es necesaria la monitorización rutinaria de las enzimas hepáticas en pacientes sin cirrosis (para cirróticos ver arriba). La interrupción precoz puede ocasionar resistencia a los medicamentos, pero se desconocen las implicaciones para un futuro tratamiento.

Embarazo y uso concomitante con ribavirina

Ver también sección 4.6.

Tanto las pacientes de sexo femenino como las parejas de sexo femenino de pacientes de sexo masculino deben tener especial precaución en evitar el embarazo cuando estén tomando Viekirax en combinación con ribavirina, ver la sección 4.6 y consultar la Ficha Técnica de ribavirina para obtener información adicional.

Actividad específica por genotipos.

Para consultar los regímenes recomendados para los diferentes genotipos del VHC, ver sección 4.2. En cuanto a la actividad clínica y virológica específica por genotipo, ver sección 5.1.

No se ha establecido la eficacia de Viekirax en pacientes con VHC genotipos 2, 3, 5 y 6; por lo tanto Viekirax no se debe utilizar para el tratamiento de los pacientes infectados con estos genotipos.

Administración concomitante con otros antivirales de acción directa contra el VHC

Se ha establecido la seguridad y la eficacia de Viekirax en combinación con dasabuvir, y/o ribavirina. La administración concomitante de Viekirax con otros antivirales no ha sido estudiada, por lo que no se recomienda.

Retratamiento

No se ha demostrado la eficacia de Viekirax en pacientes previamente expuestos a Viekirax o a otros medicamentos de las mismas clases que las de Viekirax (inhibidores de NS3/4A o inhibidores de NS5A). Ver también la sección 5.1 sobre resistencia cruzada.

Uso con glucocorticoides metabolizados por CYP3A4 (por ejemplo, fluticasona)

Se debe tener precaución al administrar Viekirax con fluticasona o con otros glucocorticoides metabolizados por CYP3A4. El uso concomitante de glucocorticoides inhalados, que son metabolizados por CYP3A, puede aumentar la exposición sistémica de los glucocorticoides y se han notificado casos de síndrome de Cushing, con la consiguiente inhibición suprarrenal causada al administrar pautas de tratamiento que incluye ritonavir. El uso concomitante de Viekirax con glucocorticoides, especialmente a largo plazo, solo se debe contemplar si los beneficios potenciales del tratamiento compensan los posibles efectos perjudiciales de los corticoesteroides sistémicos (ver sección 4.5)

Uso con colchicina

No se ha evaluado la interacción entre Viekirax con o sin dasabuvir y colchicina. Se recomienda una disminución en la dosis de colchicina o una interrupción del tratamiento con colchicina en pacientes con función renal o hepática normal si se necesita tratamiento con Viekirax con o sin dasabuvir (ver sección 4.5). El uso de colchicina con Viekirax con o sin dasabuvir en pacientes con insuficiencia renal o hepática está contraindicado (ver sección 4.3 y 4.5).

Uso con estatinas

Simvastatina, lovastatina y atorvastatina están contraindicados (ver sección 4.3 y 4.5).

Rosuvastatina

Cabe esperar que Viekirax con dasabuvir incremente en más de 3 veces la exposición a rosuvastatina. Si se requiere el tratamiento con rosuvastatina durante el periodo de tratamiento, la dosis máxima diaria de rosuvastatina debe ser de 5 mg (ver sección 4.5, Tabla 2). El incremento en la rosuvastatina en combinación con Viekirax sin dasabuvir es menos pronunciado. En esta combinación, la dosis máxima diaria de rosuvastatina debería ser de 10 mg (ver sección 4.5, Tabla 2).

Pitavastatina y fluvastatina

No se han investigado las interacciones entre pitavastatina, fluvastatina y Viekirax. Teóricamente, cabe esperar que Viekirax con o sin dasabuvir incremente la exposición a pitavastatina, y fluvastatina. Se recomienda la suspensión temporal de pitavastatina/fluvastatina mientras dure el tratamiento con Viekirax.

Si se requiere el tratamiento con estatinas durante el periodo de tratamiento, se puede cambiar a una dosis reducida de pravastatina/rosuvastatina (ver sección 4.5, Tabla 2).

Tratamiento de pacientes coinfectados con VIH

Una dosis baja de ritonavir, que es parte de la combinación a dosis fija de Viekirax, puede seleccionar resistencia a IP en pacientes coinfectados por VIH que no estén recibiendo tratamiento antirretroviral. Los pacientes coinfectados con VIH sin tratamiento antirretroviral supresivo no se deben tratar con Viekirax.

Las interacciones farmacológicas se deben tener muy en cuenta en el ámbito de la coinfección con VIH (para más información, ver sección 4.5, Tabla 2).

Atazanavir se puede utilizar en combinación con Viekirax y dasabuvir si se administran al mismo tiempo. Tenga en cuenta que atazanavir se debe administrar sin ritonavir, ya que Viekirax contiene una dosis diaria de 100 mg de ritonavir. La combinación conlleva un aumento del riesgo de hiperbilirrubinemia (incluyendo la ictericia ocular), especialmente cuando la ribavirina forma parte del tratamiento para la hepatitis C.

Darunavir en una dosis de 800 mg una vez al día, se puede administrar, si se administran al mismo tiempo, en combinación con Viekirax y dasabuvir en ausencia de resistencia extensiva a los IP (descenso de la exposición a darunavir). Tenga en cuenta que darunavir se debe administrar sin ritonavir, ya que que ritonavir 100 mg una vez al día se administra como parte de Viekirax.

Los inhibidores de la proteasa del VIH distintos de atazanavir y darunavir (por ejemplo, indinavir, saquinavir, tipranavir, lopinavir/ritonavir) están contraindicados (ver sección 4.3).

La exposición a raltegravir aumenta sustancialmente (2 veces). La combinación no se asoció a problemas de seguridad específicos en un grupo limitado de pacientes tratados durante 12-24 semanas.

La exposición a rilpivirina aumenta sustancialmente (3 veces) cuando se administra rilpivirina en combinación con Viekirax y dasabuvir con la consiguiente probabilidad de prolongación del intervalo QT. Con la introducción de un inhibidor de la proteasa del VIH (atazanavir, darunavir), la exposición a rilpivirina se puede incrementar aún más por lo que no se recomienda. Rilpivirina se debe utilizar con precaución bajo una monitorización constante de ECG.

Los NNRTI distintos de la rilpivirina (efavirenz, etravirina y nevirapina) están contraindicados (ver sección 4.3).

Reactivación del VHB (virus de la hepatitis B)

Se han notificado casos de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), algunos de ellos mortales, durante o después del tratamiento con antivirales de acción directa. Se debe realizar una detección del VHB en todos los pacientes antes del inicio del tratamiento. Los pacientes coinfectados por VHB/VHC tienen riesgo de sufrir una reactivación del VHB y, por lo tanto, se les debe vigilar y tratar de acuerdo con las guías clínicas actuales.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de Viekirax en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Viekirax se puede administrar con o sin dasabuvir. Cuando se administran de forma conjunta, tienen un efecto sinérgico el uno sobre el otro (ver sección 5.2). Por lo tanto el perfil de interacción de los compuestos se debe considerar como una combinación.

Interacciones farmacodinámicas

La administración conjunta con inductores enzimáticos puede aumentar el riesgo de reacciones adversas y de elevaciones de ALT (véase Tabla 2). La administración conjunta con etinilestradiol puede aumentar el riesgo de elevaciones de ALT (ver secciones 4.3 y 4.4). En la sección 4.3 se presentan ejemplos de inductores enzimáticos contraindicados.

Interacciones farmacocinéticas

Capacidad de Viekirax para influir en la actividad farmacocinética de otros medicamentos.

Los estudios *in vivo* de interacciones farmacológicas evaluaron el efecto neto del tratamiento combinado, incluyendo ritonavir.

La siguiente sección describe los transportadores específicos y enzimas metabolizadoras afectadas por Viekirax con o sin dasabuvir. Consultar la tabla 2 para obtener información con respecto a las interacciones potenciales con otros medicamentos y las recomendaciones de posología.

Medicamentos metabolizados por CYP3A4

Ritonavir es un inhibidor potente de CYP3A. La administración conjunta de Viekirax, con o sin dasabuvir, con medicamentos metabolizados principalmente por CYP3A podría producir un aumento de la concentración plasmática de estos fármacos. Los medicamentos que dependen en gran medida de CYP3A para su eliminación, cuyos niveles elevados en plasma se asocian con reacciones adversas graves, están contraindicados (ver sección 4.3 y Tabla 2).

Los sustratos de CYP3A evaluados en estudios de interacciones de medicamentos que pueden requerir un ajuste de dosis y/o monitorización clínica incluyen (ver Tabla 2) ciclosporina, tacrolimus, amlodipino, rilpivirina y alprazolam. Ejemplos de otros sustratos de CYP3A4 que pueden requerir ajuste de dosis y/o monitorización clínica incluyen los antagonistas del calcio (por ejemplo, nifedipino y trazodona). Aunque la buprenorfina y el zolpidem también son metabolizados por CYP3A, estudios de interacción de medicamentos indican que no es necesario ningún ajuste de dosis al administrar de forma conjunta estos medicamentos con Viekirax con o sin dasabuvir (ver Tabla 2).

Medicamentos transportados por la familia OATP y OCT1

Paritaprevir es un inhibidor de los transportadores de captación hepática OATP1B1 y OATP1B3 y paritaprevir y ritonavir son inhibidores de OATP2B1. Ritonavir es un inhibidor *in vitro* de OCT1, pero se desconoce su relevancia clínica. La administración concomitante de Viekirax con o sin dasabuvir con medicamentos que son sustratos de OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1 u OCT1 puede incrementar las concentraciones plasmáticas de estos sustratos de transporte, pudiendo ser necesario ajustar la dosis/monitorización clínica. Estos medicamentos incluyen algunas estatinas (ver Tabla 2), fexofenadina, repaglinida y antagonistas de los receptores de angiotensina II (por ejemplo, valsartán).

Los sustratos de OATP1B1/3 evaluados en estudios de interacción de medicamentos incluyen pravastatina y rosuvastatina (ver Tabla 2).

Medicamentos transportados por BCRP

Paritaprevir, ritonavir y dasabuvir son inhibidores de BCRP *in vivo*. La administración conjunta de Viekirax con o sin dasabuvir junto con medicamentos sustratos de BCRP puede incrementar las concentraciones plasmáticas de estos sustratos transportadores, pudiendo ser necesario ajustar la dosis/monitorización clínica. Dichos medicamentos incluyen sulfasalazina, imatinib y algunas estatinas (ver Tabla 2).

Los sustratos BCRP evaluados en estudios sobre interacción farmacológica incluyen rosuvastatina (ver Tabla 2).

Medicamentos transportados por P-gp en el intestino

Aunque paritaprevir, ritonavir y dasabuvir son inhibidores *in vitro* de P-gp, no se observaron variaciones importantes de la exposición al sustrato de P-gp digoxina cuando se administró de forma concomitante con Viekirax y dasabuvir. Sin embargo, la administración concomitante de digoxina con Viekirax sin dasabuvir puede producir un aumento de la concentración plasmática (ver Tabla 2). Viekirax puede aumentar la exposición plasmática a medicamentos sensibles a cambios en la actividad intestinal de la P-gp (como el dabigatán etexilato).

Medicamentos metabolizados por glucuronidación (UGT1A1)

Paritaprevir, ombitasvir y dasabuvir son inhibidores de UGT1A1. La administración conjunta de Viekirax, con o sin dasabuvir, con medicamentos metabolizados principalmente por UGT1A1 produce un aumento de la concentración plasmática de estos fármacos; se recomienda realizar una monitorización clínica rutinaria para los medicamentos de estrecho índice terapéutico (p. ej., levotiroxina). Ver también Tabla 2 para información específica sobre raltegravir y buprenorfina, que han sido evaluados en estudios de interacción farmacológica.

Medicamentos metabolizados por CYP2C19

La administración concomitante de Viekirax con o sin dasabuvir puede disminuir la exposición de los medicamentos que son metabolizados por CYP2C19 (por ejemplo lansoprazol, esomeprazol, s-mefenitoína) que pueden requerir supervisión clínica/ajuste de dosis. Los sustratos de CYP2C19 evaluados en estudios de interacción de medicamentos incluyen omeprazol y escitalopram (ver tabla 2).

Medicamentos metabolizados por CYP2C9

Viekirax administrado con o sin dasabuvir no afectó a la exposición del sustrato del CYP2C9 warfarina. No se esperan que requieran ajustes de dosis otros sustratos de CYP2C9 (AINES (p. ej. ibuprofeno), antidiabéticos (glimepirida, glipizida).

Medicamentos metabolizados por CYP2D6 o CYP1A2

Viekirax administrado con o sin dasabuvir no afectó a la exposición de duloxetina, sustrato del CYP2D6/CYP1A2. La exposición de ciclobenzaprina, un sustrato del CYP1A2, disminuyó. Se podría necesitar una monitorización clínica y un ajuste de dosis para otros sustratos de CYP1A2 (p. ej. ciprofloxacina, teofilina y la cafeína). No se espera que requieran ajustes de dosis los sustratos de CYP2D6 (desipramina, metoprolol y dextrometorfano).

Medicamentos excretados por vía renal a través de las proteínas de transporte

Ombitasvir, paritaprevir y ritonavir no inhiben los transportadores de aniones orgánicos (OAT1) *in vivo* como muestra la falta de interacción con tenofovir (sustrato de OAT1). Estudios *in vitro* muestran que ombitasvir, paritaprevir y ritonavir no inhiben los transportadores de cationes orgánicos (OCT2), los transportadores de aniones orgánicos (OAT3) ni las proteínas de extrusión de multifármacos y toxinas (MATE1 y MATE2K) a concentraciones clínicamente relevantes.

Por lo tanto, no se espera que Viekirax, con o sin dasabuvir, afecte a los medicamentos que se excretan principalmente por vía renal a través de esos transportadores (ver sección 5.2).

Capacidad de otros medicamentos para influir en la farmacocinética de ombitasvir, paritaprevir y dasabuvir.

Medicamentos que inhiben CYP3A4

La administración concomitante de Viekirax y dasabuvir con inhibidores potentes de CYP3A puede aumentar la concentración de paritaprevir (ver sección 4.3 y Tabla 2).

Inductores enzimáticos

Cabe esperar que la administración concomitante de Viekirax y dasabuvir con fármacos inductores enzimáticos potentes y moderados de CYP3A4 haga disminuir las concentraciones plasmáticas de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir y reduzca su efecto terapéutico. En la sección 4.3 y en la Tabla 2 se incluyen los inductores enzimáticos contraindicados.

Medicamentos que inhiben CYP3A4 y proteínas de transporte

Paritaprevir se elimina a través del metabolismo mediado por CYP3A4 y de la excreción biliar (sustrato de transportadores hepáticos OATP1B1, P-gp y BCRP). Se recomienda precaución si se administra de forma conjunta Viekirax con medicamentos que son tanto inhibidores moderados de CYP3A4 como inhibidores de diversos transportadores (P-gp, BCRP y/u OATP1B1/OATP1B3). Estos medicamentos pueden incrementar de forma clínicamente relevante las exposiciones de paritaprevir (por ejemplo, ritonavir con atazanavir, eritromicina, diltiazem o verapamilo).

Medicamentos que inhiben las proteínas de transporte

Los inhibidores potentes de P-gp, BCRP, OATP1B1 y/u OATP1B3 tienen la capacidad de incrementar la exposición a paritaprevir. No cabe esperar que la inhibición de estos transportadores incremente de forma clínicamente relevante la exposición de ombitasvir y dasabuvir.

Pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K

Dado que la función hepática puede cambiar durante el tratamiento con Viekirax con o sin dasabuvir, se recomienda una monitorización estrecha de los valores de la relación internacional normalizada (INR).

Estudios de interacción farmacológica

En la Tabla 2 se muestran las recomendaciones de administración concomitante de Viekirax, con o sin dasabuvir, con diversos medicamentos.

Si un paciente ya está tomando o tiene previsto tomar un medicamento(s) con posibles interacciones farmacológicas mientras recibe Viekirax con o sin dasabuvir, se debe considerar el ajuste de la dosis del medicamento (s) concomitante o una monitorización clínica adecuada (Tabla 2).

Si se hacen ajustes de la dosis del medicamento concomitante debido al tratamiento con Viekirax o con Viekirax y dasabuvir, se deben volver a reajustar las dosis una vez concluido el tratamiento con Viekirax o con Viekirax y dasabuvir.

En la Tabla 2 se resume el efecto de la relación de las medias geométricas ajustadas por mínimos cuadrados (intervalo de confianza del 90 %) sobre la concentración de Viekirax combinado o no con dasabuvir y de los medicamentos concomitantes.

La magnitud de las interacciones de los medicamentos incluidos en la tabla 2 con Viekirax es similar se acompañe o no de dasabuvir (≤ 25 % de diferencia en la relación de medias geométricas ajustadas por mínimos cuadrados), mientras no se indique otra cosa. Se evaluaron las interacciones farmacológicas de la pauta de Viekirax con dasabuvir, pero no de la pauta de Viekirax sin dasabuvir, con carbamazepina,

furosemida, zolpidem, darunavir administrado dos veces al día, darunavir (por la noche) atazanavir (por la noche), rilpivirina, abacavir/lamivudina, dolutegravir, metformina, sulfametoxazol/trimetoprim, ciclobenzaprina, carisoprodol, hidrocodona/paracetamol o diazepam. En el caso de estos medicamentos, por lo tanto, los resultados y recomendaciones de administración de la pauta de Viekirax con dasabuvir se pueden extrapolar a la pauta de Viekirax sin dasabuvir.

La dirección de la flecha indica el sentido de la variación de la exposición ($C_{\text{máx}}$ y AUC) de paritaprevir, ombitasvir, dasabuvir y del medicamento concomitante (\uparrow = *aumento mayor del 20 %*, \downarrow = *reducción mayor del 20 %*, \leftrightarrow = *variación nula o menor del 20 %*). Esta no es una lista exclusiva.

Tabla 2. Interacciones entre Viekirax con o sin dasabuvir y otros medicamentos

Medicamento/ posible mecanismo de interacción	ADMINIS- TRADO CON	EFECTO	$C_{\text{máx}}$	AUC	C_{valle}	Comentarios clínicos
ANTAGONISTAS ADRENORRECEPTORES ALFA-1						
Alfuzosina Mecanismo: inhibición de CYP3A4 por parte de ritonavir.	Viekirax con o sin dasabuvir	No estudiado. Se espera que: \uparrow alfuzosina				El uso concomitante está contraindicado (ver sección 4.3).
AMINOSALICILATOS						
Sulfasalazina Mecanismo: inhibición de BCRP por parte paritaprevir, ritonavir y dasabuvir	Viekirax con o sin dasabuvir	No estudiado. Se espera que: \uparrow sulfasalazina				Se debe tener precaución cuando se administra sulfasalazina junto con Viekirax con o sin dasabuvir
BLOQUEANTES DE LOS RECEPTORES DE LA ANGIOTENSINA						
Valsartán Losartán Candesartán Mecanismo: inhibición de CYP3A4 y/o OATP1B por parte de paritaprevir.	Viekirax con o sin dasabuvir	No estudiado. Se espera que: \uparrow valsartán \uparrow losartán \uparrow candesartán				Se recomienda la monitorización clínica y una reducción de la dosis para bloqueantes del receptor de angiotensina cuando se administra de forma conjunta con Viekirax con o sin dasabuvir.

Medicamento/ posible mecanismo de interacción	ADMINIS- TRADO CON	EFEECTO	C _{máx}	AUC	C _{valle}	Comentarios clínicos
ANTIANGINOSOS/ANTIARRÍTMICOS						
Amiodarona Dronedarona Quinidina Ranolazina Mecanismo: Inhibición de CYP3A4 por parte de ritonavir	Viekirax con o sin dasabuvir	No estudiado. Se espera que: ↑ amiodarona ↑ dronedarona ↑ quinidina ↑ ranolazina				El uso concomitante está contraindicado (ver sección 4.3).
Digoxina 0,5 mg en una sola dosis Mecanismo: inhibición de P- gp por parte de paritaprevir, ritonavir y dasabuvir.	Viekirax + dasabuvir	↔ digoxina ↔ ombitasvir ↔ paritaprevir ↔ dasabuvir	1,15 (1,04-1,27) 1,03 (0,97-1,10) 0,92 (0,80-1,06) 0,99 (0,92-1,07)	1,16 (1,09-1,23) 1,00 (0,98-1,03) 0,94 (0,81-1,08) 0,97 (0,91-1,02)	1,01 (0,97-1,05) 0,99 (0,96-1,02) 0,92 (0,82-1,02) 0,99 (0,92-1,07)	Aunque no es necesario ajustar la dosis de digoxina, se recomienda una monitorización adecuada de sus niveles séricos.
	Viekirax sin dasabuvir	↑ digoxina ↔ ombitasvir r ↔ paritaprevir	1,58 (1,43-1,73)	1,36 (1,21-1,54)	1,24 (1,07-1,43)	Reducción de la dosis de digoxina en un 30-50 %. Se recomienda una monitorización adecuada de las concentraciones séricas de digoxina.
ANTIBIÓTICOS (ADMINISTRACIÓN SISTÉMICA)						
Claritromicina Telitromicina Mecanismo: inhibición de CYP3A4/P-gp por parte de claritromicina y ritonavir	Viekirax con o sin dasabuvir	No estudiado. Se espera que: ↑ claritromicina ↑ telitromicina ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				El uso concomitante está contraindicado (ver sección 4.3).
Eritromicina Mecanismo: inhibición de CYP3A4/P-gp por parte de eritromicina, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir	Viekirax con o sin dasabuvir	No estudiado. Se espera que: ↑ eritromicina ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				La administración concomitante de Viekirax con o sin dasabuvir y eritromicina puede aumentar las concentraciones de eritromicina y paritaprevir. Se recomienda utilizar con precaución.
Ácido fusídico Mecanismo: inhibición de CYP3A4 por parte de ritonavir	Viekirax con o sin dasabuvir	No estudiado. Se espera que: ↑ ácido fusídico				El uso concomitante está contraindicado (ver sección 4.3).

Medicamento/ posible mecanismo de interacción	ADMINIS- TRADO CON	EFEECTO	C _{máx}	AUC	C _{valle}	Comentarios clínicos
Sulfametoxazol, Trimetoprima 800/160 mg 2 veces al día Mecanismo: Aumento de dasabuvir posiblemente debido a la inhibición de CYP2C8 por trimetoprima	Viekirax + dasabuvir	↑ Sulfametoxazol	1.21 (1.15-1.28)	1.17 (1.14-1.20)	1.15 (1.10-1.20)	No se necesita ajuste de dosis para Viekirax con o sin dasabuvir.
		↑ trimetoprim	1.17 (1.12-1.22)	1.22 (1.18-1.26)	1.25 (1.19-1.31)	
		↔ ombitasvir	0.88 (0.83-0.94)	0.85 (0.80-0.90)	NA	
		↓ paritaprevir	0.78 (0.61-1.01)	0.87 (0.72-1.06)	NA	
		↑ dasabuvir	1.15 (1.02-1.31)	1.33 (1.23-1.44)	NA	
Viekirax sin dasabuvir	No estudiado: Se espera un efecto similar al observado con Viekirax + dasabuvir.					
ANTICANCERÍGENOS						
Enzalutamida Mitotano Mecanismo: inducción de CYP3A4 por parte de enzalutamida o mitotano	Viekirax con o sin dasabuvir	No estudiado. Se espera que: ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				El uso concomitante está contraindicado (ver sección 4.3).
Imatinib Mecanismo: inhibición de BCRP por parte paritaprevir, ritonavir y dasabuvir	Viekirax con o sin dasabuvir	No estudiado. Se espera que: ↑ imatinib				Se recomienda la monitorización clínica y una reducción de la dosis de imatinib.

Medicamento/ posible mecanismo de interacción	ADMINIS- TRADO CON	EFEECTO	C _{máx}	AUC	C _{valle}	Comentarios clínicos
ANTICOAGULANTES						
Warfarina 5 mg en una sola dosis y otros antagonistas de la vitamina K	Viekirax + dasabuvir	↔ R-warfarina	1,05 (0,95-1,17)	0,88 (0,81-0,95)	0,94 (0,84-1,05)	Aunque no se prevee un cambio en la farmacocinética de a warfarina, se recomienda una monitorización estrecha de la relación internacional normalizada (INR) con todos los antagonistas de la vitamina K. Esto se debe a cambios en la función hepática durante el tratamiento con Viekirax ± dasabuvir.
		↔ S-warfarina	0,96 (0,85-1,08)	0,88 (0,81-0,96)	0,95 (0,88-1,02)	
		↔ ombitasvir	0,94 (0,89-1,00)	0,96 (0,93-1,00)	0,98 (0,95-1,02)	
		↔ paritaprevir	0,98 (0,82-1,18)	1,07 (0,89-1,27)	0,96 (0,85-1,09)	
		↔ dasabuvir	0,97 (0,89-1,06)	0,98 (0,91-1,06)	1,03 (0,94-1,13)	
		Viekirax sin dasabuvir	↔ R-warfarina	La magnitud de la interacción fue similar a la observada con Viekirax + dasabuvir.		
	↔ S-warfarina					
	↔ paritaprevir					
	↔ ombitasvir					
	Dabigatrán etexilato Mecanismo: Inhibición de P- gp intestinal por parte de paritaprevir y ritonavir	Viekirax con o sin dasabuvir	No estudiado. Se espera que: ↑ dabigatrán etexilato			
ANTIÉPILEPTICOS						
Carbamazepina 200 mg una vez al día seguido de 200 mg dos veces al día Mecanismo: inducción de CYP3A4 por parte de carbamazepina	Viekirax + dasabuvir	↔ carbamazepina	1,10 (1,07-1,14)	1,17 (1,13-1,22)	1,35 (1,27-1,45)	El uso concomitante está contraindicado (ver sección 4.3).
		↓ 10, 11- epóxido de carbamazepina	0,84 (0,82-0,87)	0,75 (0,73-0,77)	0,57 (0,54-0,61)	
		↓ 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	
		↓ dasabuvir	0,45 (0,41-0,50)	0,30 (0,28-0,33)	NA	
	Viekirax sin dasabuvir	No estudiado. Cabe esperar un efecto similar al observado con Viekirax + dasabuvir.				
Fenobarbital Mecanismo: inducción de CYP3A4 por parte de fenobarbital	Viekirax con o sin dasabuvir	No estudiado. Se espera que: ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				El uso concomitante está contraindicado (ver sección 4.3).

Fenitoína Mecanismo: inducción de CYP3A4 por parte de fenitoína	Viekirax con o sin dasabuvir	No estudiado. Se espera que: ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				El uso concomitante está contraindicado (ver sección 4.3).
S-mefenitoína Mecanismo: inducción de CYP2C19 por parte de ritonavir	Viekirax con o sin dasabuvir	No estudiado. Se espera que: ↓ S-mefenitoína				Puede ser necesaria una monitorización clínica y un ajuste de la dosis de s- mefenitoína.
ANTIDEPRESIVOS						
Escitalopram 10 mg en una sola dosis	Viekirax + dasabuvir	↔ escitalopram	1,00 (0,96-1,05)	0,87 (0,80-0,95)	NA	No es necesario ajustar la dosis de escitalopram.
		↑ S-Desmetil- citalopram	1,15 (1,10-1,21)	1,36 (1,03-1,80)	NA	
		↔ ombitasvir	1,09 (1,01-1,18)	1,02 (1,00-1,05)	0,97 (0,92-1,02)	
		↔ paritaprevir	1,12 (0,88-1,43)	0,98 (0,85-1,14)	0,71 (0,56-0,89)	
		↔ dasabuvir	1,10 (0,95-1,27)	1,01 (0,93-1,10)	0,89 (0,79-1,00)	
	Viekirax sin dasabuvir	↓ escitalopram	La magnitud de la interacción fue similar a la observada con Viekirax + dasabuvir			
		↔ S-desmetil- citalopram	1,17 (1,08-1,26)	1,07 (1,01-1,13)	NA	
		↔ ombitasvir	La magnitud de la interacción fue similar a la observada con Viekirax + dasabuvir.			
		↔ paritaprevir				
	Duloxetina 60 mg en una sola dosis	Viekirax + dasabuvir	↓ duloxetina	0,79 (0,67-0,94)	0,75 (0,67-0,83)	
↔ ombitasvir			0,98 (0,88-1,08)	1,00 (0,95-1,06)	1,01 (0,96-1,06)	No es necesario ajustar la dosis de Viekirax con o sin dasabuvir.
↓ paritaprevir			0,79 (0,53-1,16)	0,83 (0,62-1,10)	0,77 (0,65-0,91)	
↔ dasabuvir			0,94 (0,81-1,09)	0,92 (0,81-1,04)	0,88 (0,76-1,01)	
Viekirax sin dasabuvir		↔ duloxetina	La magnitud de la interacción fue similar a la observada con Viekirax + dasabuvir.			
		↔ ombitasvir	La magnitud de la interacción fue similar a la observada con Viekirax + dasabuvir.			
		↔ paritaprevir	1,07 (0,63-1,81)	0,96 (0,70-1,32)	0,93 (0,76-1,14)	
Trazodona Mecanismo: inhibición de CYP3A4 por parte de ritonavir.	Viekirax con o sin dasabuvir	No estudiado. Se espera que: ↑ trazodona				Se debe utilizar trazodona con precaución y se debe considerar su uso en una dosis más baja.

Medicamento/ posible mecanismo de interacción	ADMINIS- TRADO CON	EFEECTO	C _{máx}	AUC	C _{valle}	Comentarios clínicos
HORMONA ANTIDIURÉTICA						
Conivaptán Mecanismo: inhibición de CYP3A4/P-gp por parte de conivaptán y paritaprevir/rito navir/ombitasvir	Viekirax con o sin dasabuvir	No estudiado. Se espera que: ↑ conivaptán ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				El uso concomitante está contraindicado (ver sección 4.3).
ANTIFÚNGICOS						
Ketoconazol 400 mg una vez al día Mecanismo: inhibición de CYP3A4/ P-gp por parte de ketoconazol y paritaprevir/rito navir/ombitasvir	Viekirax con dasabuvir	↑ ketoconazol	1,15 (1,09-1,21)	2,17 (2,05-2,29)	NA	El uso concomitante está contraindicado (ver sección 4.3).
		↔ 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	
		↑ dasabuvir	1,16 (1,03-1,32)	1,42 (1,26-1,59)	NA	
	Viekirax sin dasabuvir	↑ ketoconazol	La magnitud de la interacción fue similar a la observada con Viekirax + dasabuvir.			
		↑ ombitasvir	La magnitud de la interacción fue similar a la observada con Viekirax + dasabuvir.			
		↑ paritaprevir	1,72 (1,32-2,26)	2,16 (1,76-2,66)	NA	
Itraconazol Posoconazol Mecanismo: inhibición de CYP3A4 y/o P- gp por parte de itraconazol, posoconazol y paritaprevir/rito navir/ombitasvir	Viekirax + dasabuvir Viekirax sin dasabuvir	No estudiado. Se espera que: ↑ itraconazol ↑ posoconazol ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir				El uso concomitante está contraindicado (ver sección 4.3).
Voriconazol Mecanismo: inducción de CYP2C19 e inhibición de CYP3A4 por parte de ritonavir	Viekirax con o sin dasabuvir	No estudiado. Se espera que en Metabolizadores Amplio CYP2C19: ↓ voriconazol ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir No estudiado. Se espera que en Metabolizadores Lentos CYP2C19: ↑ voriconazol ↑ dasabuvir ↑ paritaprevir				El uso concomitante está contraindicado (ver sección 4.3).

Medicamento/ posible mecanismo de interacción	ADMINIS- TRADO CON	EFEECTO	C _{máx}	AUC	C _{valle}	Comentarios clínicos
ANTIGOTOSOS						
Colchicina Mecanismo: inhibición de CYP3A4 por parte de ritonavir	Viekirax con o sin dasabuvir	No estudiado. Se espera que: ↑ colchicina				Se recomienda una reducción de la dosis o una interrupción del tratamiento con colchicina en pacientes con función renal o hepática normal si se necesita tratamiento con Viekirax con o sin dasabuvir. El uso de colchicina con Viekirax con o sin dasabuvir en pacientes con insuficiencia renal o hepática está contraindicado (ver secciones 4.3 y 4.4).
ANTIISTAMÍNICOS						
Astemizol Terfenadina Mecanismo: Inhibición de CYP3A4 por parte de ritonavir	Viekirax con o sin dasabuvir	No estudiado. Se espera que: ↑ astemizol/terfenadina				El uso concomitante está contraindicado (ver sección 4.3).
Fexofenadina Mecanismo: Inhibición de OATP1B1 por parte de paritaprevir	Viekirax con o sin dasabuvir	No estudiado. Se espera que: ↑ fexofenadina				Se debe tener precaución cuando se administra concomitantemente fexofenadina con Viekirax con o sin dasabuvir.

Medicamento/ posible mecanismo de interacción	ADMINIS- TRADO CON	EFECTO	C _{máx}	AUC	C _{valle}	Comentarios clínicos
ANTIHIPERLIPEMIANTES						
Gemfibrozilo 600 mg dos veces al día	Paritaprevir/ri- tonavir + dasabuvir	↑ paritaprevir	1,21 (0,94-1,57)	1,38 (1,18-1,61)	NA	El uso concomitante con Viekirax y dasabuvir está contraindicado (ver sección 4.3).
		↑ dasabuvir	2,01 (1,71-2,38)	11,25 (9,05-13,99)	NA	
Mecanismo: aumento de la exposición a dasabuvir debido a la inhibición de CYP2C8 por parte de gemfibrozilo. Aumento de la exposición a paritaprevir posiblemente debido a la inhibición de OATP1B1 por parte de gemfibrozilo.	Viekirax sin dasabuvir	No estudiado: No cabe esperar ninguna interacción cuando gemfibrozilo se administra en combinación con Viekirax sin dasabuvir.			No es necesario ajustar la dosis de gemfibrozilo. No es necesario ajustar la dosis de Viekirax.	
ANTIMICOBACTERIANOS						
Rifampicina Mecanismo: Inducción de CYP3A4 por rifampicina	Viekirax con o sin dasabuvir	No estudiado. Se espera que: ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir			El uso concomitante está contraindicado (ver sección 4.3).	
ANTIPSIÓTICOS						
Lurasidona Pimozida Quetiapina Mecanismo: Inhibición de CYP3A4 por ritonavir	Viekirax con o sin dasabuvir	No estudiado. Se espera que: ↑ pimozida ↑ quetiapina ↑ lurasidona			El uso concomitante está contraindicado (ver sección 4.3).	
AGENTES ANTIPLAQUETARIOS						
Ticagrelor Mecanismo: inhibición de CYP3A4 por parte de ritonavir	Viekirax con o sin dasabuvir	No estudiado. Se espera que: ↑ ticagrelor			El uso concomitante está contraindicado (ver sección 4.3).	

Medicamento/ posible mecanismo de interacción	ADMINIS- TRADO CON	EFECTO	C _{máx}	AUC	C _{valle}	Comentarios clínicos
ANTIHIPERGLUCEMIANTES ORALES BIGUANIDAS						
Metformina 500 mg una dosis	Viekirax+ dasabuvir	↓ metformina	0.77 (0.71-0.83)	0.90 (0.84-0.97)	NA	No se necesita ajuste de dosis de metformina cuando se administra de forma conjunta con Viekirax con o sin dasabuvir.
		↔ ombitasvir	0.92 (0.87-0.98)	1.01 (0.97-1.05)	1.01 (0.98-1.04)	
		↓ paritaprevir	0.63 (0.44-0.91)	0.80 (0.61-1.03)	1.22 (1.13-1.31)	
		↔ dasabuvir	0.83 (0.74-0.93)	0.86 (0.78-0.94)	0.95 (0.84-1.07)	
	Viekirax sin dasabuvir	No estudiado: Se espera un efecto similar al observado con Viekirax + dasabuvir.				
ANTAGONISTAS DEL CALCIO						
Amlodipino 5 mg en una sola dosis Mecanismo: inhibición de CYP3A4 por parte de ritonavir.	Viekirax + dasabuvir	↑ amlodipino	1,26 (1,11-1,44)	2,57 (2,31-2,86)	NA	Reducir la dosis de amlodipino en un 50 % y monitorizar los efectos clínicos.
		↔ 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)	
		↔ dasabuvir	1,05 (0,97-1,14)	1,01 (0,96-1,06)	0,95 (0,89-1,01)	
	Viekirax sin dasabuvir	No estudiado: Cabe esperar un efecto similar al observado con Viekirax + dasabuvir.				
Diltiazem Verapamilo Mecanismo: inhibición de CYP3A4/P-gp	Viekirax con o sin dasabuvir	No estudiado. Se espera que: ↑ diltiazem, verapamilo ↑ paritaprevir ↑/↔ dasabuvir			Se recomienda utilizarlos con precaución debido al incremento esperado en la exposición a paritaprevir. Se recomienda una monitorización clínica y reducción de la dosis de antagonistas del calcio cuando se administren de forma conjunta con Viekirax con o sin dasabuvir.	
Nifedipino Mecanismo: Inhibición de CYP3A4	Viekirax con o sin dasabuvir	No estudiado. Se espera que: ↑ nifedipino			Se recomienda una monitorización clínica y reducción de la dosis de antagonistas del calcio cuando se administren de forma conjunta con Viekirax con o sin dasabuvir.	

Medicamento/ posible mecanismo de interacción	ADMINIS- TRADO CON	EFECTO	C _{máx}	AUC	C _{valle}	Comentarios clínicos
ANTICONCEPTIVOS						
Etinilestradiol/norgestimato 0,035/0,25 mg una vez al día Mecanismo: posible inhibición de UGT por parte de paritaprevir, ombitasvir y dasabuvir.	Viekirax con o sin dasabuvir	↔ etinilestradiol	1,16 (0,90-1,50)	1,06 (0,96-1,17)	1,12 (0,94-1,33)	Los anticonceptivos orales que contengan Etinilestradiol están contraindicados (ver sección 4.3).
		Metabolitos de norgestimato:				
		↑ norgestrel	2,26 (1,91-2,67)	2,54 (2,09-3,09)	2,93 (2,39-3,57)	
		↑ norelgestromina	2,01 (1,77-2,29)	2,60 (2,30-2,95)	3,11 (2,51-3,85)	
		↔ 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)	
		↓ dasabuvir	0,51 (0,22-1,18)	0,48 (0,23-1,02)	0,53 (0,30-0,95)	
Noretindrona (píldora únicamente de progestina) 0,35 mg una vez al día	Viekirax + dasabuvir	↔ noretindrona	0,83 (0,69-1,01)	0,91 (0,76-1,09)	0,85 (0,64-1,13)	No es necesario ajustar la dosis de noretindrona o Viekirax con o sin dasabuvir.
		↔ ombitasvir	1,00 (0,93-1,08)	0,99 (0,94-1,04)	0,97 (0,90-1,03)	
		↑ paritaprevir	1,24 (0,95-1,62)	1,23 (0,96-1,57)	1,43 (1,13-1,80)	
		↔ dasabuvir	1,01 (0,90-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	0,95 (0,80-1,13)	
	Viekirax sin dasabuvir	No estudiado. Cabe esperar un efecto similar al observado con Viekirax + dasabuvir.				No es necesario ajustar la dosis.
DIURÉTICOS						
Furosemida 20 mg en una sola dosis Mecanismo: posible inhibición de UGT1A1 por parte de paritaprevir, ombitasvir y dasabuvir.	Viekirax + dasabuvir	↑ furosemida	1,42 (1,17-1,72)	1,08 (1,00-1,17)	NA	Se debe monitorizar los efectos clínicos de los pacientes; puede requerirse una disminución de la dosis de furosemida de hasta el 50 %.
		↔ 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)	
		↔ dasabuvir	1,12 (0,96-1,31)	1,09 (0,96-1,23)	1,06 (0,98-1,14)	
	Viekirax sin dasabuvir	No estudiado. Cabe esperar un efecto similar al observado con Viekirax + dasabuvir.				No es necesario ajustar la dosis de Viekirax con o sin dasabuvir.

Medicamento/ posible mecanismo de interacción	ADMINIS- TRADO CON	EFECTO	C _{máx}	AUC	C _{valle}	Comentarios clínicos
ALCALOIDES ERGOTAMÍNICOS						
Ergotamina Dihidroergotami na Ergonovina Metilergometrin a Mecanismo: inhibición de CYP3A4 por parte de ritonavir	Viekirax con o sin dasabuvir	No estudiado. Se espera que: ↑ Ergoderivados				El uso concomitante está contraindicado (ver sección 4.3).
GLUCOCORTICOIDES (INHALADOS)						
Fluticasona Mecanismo: inhibición de CYP3A4 por parte de ritonavir	Viekirax con o sin dasabuvir	No estudiado. Se espera que: ↑ fluticasona				El uso concomitante con fluticasona puede aumentar la exposición sistémica de la fluticasona. El uso concomitante de Viekirax con fluticasona, sobre todo a largo plazo, sólo debe iniciarse si el beneficio potencial del tratamiento compensa el riesgo de los efectos del corticoesteroide sistémico (ver sección 4.4).
MEDICAMENTOS GASTROINTESTINALES (PROGINÉTICOS)						
Cisaprida Mecanismo: inhibición de CYP3A4 por parte de ritonavir	Viekirax con o sin dasabuvir	No estudiado. Se espera que: ↑ cisaprida				El uso concomitante está contraindicado (ver sección 4.3).
ANTIVIRALES VHC						
Sofosbuvir 400 mg una vez al día Mecanismo: inhibición de BCRP y P-gp por paritaprevir, ritonavir y dasabuvir	Viekirax+da sabuvir	↑ sofosbuvir	1.61 (1.38-1.88)	2.12 (1.91-2.37)	NA	No se necesita ajuste de dosis de sofosbuvir cuando se administra con Viekirax con o sin dasabuvir.
		↑ GS-331007	1.02 (0.90-1.16)	1.27 (1.14-1.42)	NA	
		↔ ombitasvir	0.93 (0.84-1.03)	0.93 (0.87-0.99)	0.92 (0.88-0.96)	
		↔ paritaprevir	0.81 (0.65-1.01)	0.85 (0.71-1.01)	0.82 (0.67-1.01)	
		↔ dasabuvir	1.09 (0.98-1.22)	1.02 (0.95-1.10)	0.85 (0.76-0.95)	
	Viekirax sin dasabuvir	La magnitud de la interacción fue similar a la observada con Viekirax + dasabuvir.				

Medicamento/ posible mecanismo de interacción	ADMINIS- TRADO CON	EFECTO	C _{máx}	AUC	C _{valle}	Comentarios clínicos
MEDICAMENTOS A BASE DE PLANTAS						
Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>) Mecanismo: inducción de CYP3A4 por parte de hierba de san Juan	Viekirax con o sin dasabuvir	No estudiado. Se espera que: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				El uso concomitante está contraindicado (ver sección 4.3).
FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA PROTEASA						
Ver sección 4.4 (Tratamiento de pacientes coinfectados con VIH) para consultar la información general sobre el tratamiento de pacientes coinfectados con VIH, incluyendo información sobre los regímenes de tratamiento diferentes que pueden utilizarse.						
Atazanavir 300 mg una vez al día (tomados a la vez) Mecanismo: aumento de la exposición a paritaprevir, posiblemente debido a la inhibición de OATP1B1/B3 y CYP3A por parte de atazanavir.	Viekirax + dasabuvir	↔ atazanavir	0,91 (0,84-0,99)	1,01 (0,93-1,10)	0,90 (0,81-1,01)	La dosis recomendada de atazanavir es de 300 mg, sin ritonavir, en combinación con Viekirax con dasabuvir. Se debe administrar atazanavir al mismo tiempo que Viekirax con dasabuvir. La dosis de ritonavir en Viekirax provocará una potenciación farmacocinética de atazanavir. No es necesario ajustar la dosis de Viekirax con dasabuvir. No se recomienda el tratamiento con atazanavir + Viekirax sin dasabuvir-(↑ paritaprevir).
		↓ ombitasvir	0,77 (0,70-0,85)	0,83 (0,74-0,94)	8,89 (0,78-1,02)	
		↑ paritaprevir	1,46 (1,06-1,99)	1,94 (1,34-2,81)	3,26 (2,06-5,16)	
		↔ dasabuvir	0,83 (0,71-0,96)	0,82 (0,71-0,94)	0,79 (0,66-0,94)	
	Viekirax sin dasabuvir	↔ atazanavir	La magnitud de la interacción fue similar a la observada con Viekirax + dasabuvir.			
		↑ paritaprevir	2,74 (1,76-4,27)	2,87 (2,08-3,97)	3,71 (2,87-4,79)	
↔ ombitasvir		La magnitud de la interacción fue similar a la observada con Viekirax + dasabuvir.				
Atazanavir/ ritonavir 300/100 mg una vez al día (administrado)	Viekirax + dasabuvir	↔ atazanavir	1,02 (0,92-1,13)	1,19 (1,11-1,28)	1,68 (1,44-1,95)	La combinación de atazanavir y Viekirax + dasabuvir aumenta los niveles de bilirrubina, especialmente cuando la
		↔ 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)	
		↔ dasabuvir	0,81 (0,73-0,91)	0,81 (0,71-0,92)	0,80 (0,65-0,98)	

Medicamento/ posible mecanismo de interacción	ADMINIS- TRADO CON	EFECTO	C _{máx}	AUC	C _{valle}	Comentarios clínicos
con 12 horas de diferencia) Mecanismo: aumento de la exposición a paritaprevir, posiblemente debido a la inhibición de los OATP1B1/B3 y CYP3A por parte de atazanavir y CYP3A por parte de la dosis adicional de ritonavir.	Viekirax sin dasabuvir	No estudiado. Cabe esperar un efecto similar al observado con Viekirax + dasabuvir.				ribavirina forma parte del tratamiento para la hepatitis C (ver secciones 4.4 y 4.8).
Darunavir 800 mg una vez al día (tomados a la vez) Mecanismo: desconocido	Viekirax + dasabuvir	↓ darunavir	0,92 (0,87-0,98)	0,76 (0,71-0,82)	0,52 (0,47-0,58)	La dosis recomendada de darunavir es de 800 mg una vez al día, sin ritonavir, cuando se administran a la vez con Viekirax + dasabuvir (la dosis de ritonavir en Viekirax provocará una potenciación farmacocinética de darunavir). Este tratamiento puede emplearse en ausencia de resistencia extensiva a los IP (es decir, falta de mutaciones asociadas con resistencia a darunavir), ver también sección 4.4.
		↔ 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)	
		↔ dasabuvir	1,10 (0,88-1,37)	0,94 (0,78-1,14)	0,90 (0,76-1,06)	
	Viekirax sin dasabuvir	↔ darunavir	0,99 (0,92-1,08)	0,92 (0,84-1,00)	0,74 (0,63-0,88)	
		↔ ombitasvir	La magnitud de la interacción fue similar a la observada con Viekirax + dasabuvir.			
		↑ paritaprevir	2,09 (1,35-3,24)	1,94 (1,36-2,75)	1,85 (1,41-2,42)	No es necesario ajustar la dosis de Viekirax con dasabuvir. No se recomienda darunavir en combinación con Viekirax + dasabuvir en pacientes con resistencia excesiva a los IP.
Darunavir/ ritonavir 600 mg/100 mg dos veces al día Mecanismo: desconocido	Viekirax + dasabuvir	↔ darunavir	0,87 (0,79-0,96)	0,80 (0,74-0,86)	0,57 (0,48-0,67)	
		↓ 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)	
		↓ dasabuvir	0,84 (0,67-1,05)	0,73 (0,62-0,86)	0,54 (0,49-0,61)	No se recomienda darunavir en combinación con Viekirax + dasabuvir en pacientes con resistencia excesiva a los IP.
	Viekirax sin dasabuvir	No estudiado. Cabe esperar un efecto similar al observado con Viekirax + dasabuvir.				
Darunavir/ ritonavir 800 /100 mg una vez al día (administrado con 12 horas de diferencia)	Viekirax + dasabuvir	↑ darunavir	0,79 (0,70-0,90)	1,34 (1,25-1,43)	0,54 (0,48-0,62)	No se recomienda el tratamiento con Darunavir + Viekirax sin dasabuvir (↑ paritaprevir).
		↔ 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)	
		↓ dasabuvir	0,75 (0,64-0,88)	0,72 (0,64-0,82)	0,65 (0,58-0,72)	
	Viekirax sin dasabuvir	No estudiado. Cabe esperar un efecto similar al observado con Viekirax + dasabuvir.				

Medicamento/ posible mecanismo de interacción	ADMINIS- TRADO CON	EFEECTO	C _{máx}	AUC	C _{valle}	Comentarios clínicos
Mecanismo: desconocido						
Lopinavir / ritonavir 400/100 mg dos veces al día ¹ Mecanismo: aumento de la exposición a paritaprevir, posiblemente debido a la inhibición de los CYP3A/ transportadores de eflujos por parte de lopinavir y una dosis más alta de ritonavir	Viekirax + dasabuvir	↔ lopinavir	0,87 (0,76-0,99)	0,94 (0,81-1,10)	1,15 (0,93-1,42)	El uso concomitante está contraindicado (ver sección 4.3).
		↔ 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)	
		↔ dasabuvir	0,99 (0,75-1,31)	0,93 (0,75-1,15)	0,68 (0,57-0,80)	
	Viekirax sin dasabuvir	↔ lopinavir	La magnitud de la interacción fue similar a la observada con Viekirax + dasabuvir.			
		↑ ombitasvir	La magnitud de la interacción fue similar a la observada con Viekirax + dasabuvir.			
		↑ paritaprevir	4,76 (3,54-6,39)	6,10 (4,30-8,67)	12,33 (7,30- 20,84)	
Indinavir Saquinavir Tipranavir Mecanismo: Inhibición de CYP3A4 por parte de inhibidores de la proteasa	Viekirax con o sin dasabuvir	No estudiado. Se espera que: ↑ paritaprevir				El uso concomitante está contraindicado (ver sección 4.3).

Medicamento/ posible mecanismo de interacción	ADMINIS- TRADO CON	EFECTO	C _{máx}	AUC	C _{valle}	Comentarios clínicos
FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA NO NUCLEÓSIDOS						
Rilpivirina ² 25 mg una vez al día administrado por la mañana y acompañado de alimentos	Viekirax + dasabuvir	↑ rilpivirina	2,55 (2,08-3,12)	3,25 (2,80-3,77)	3,62 (3,12-4,21)	La administración concomitante de Viekirax con rilpivirina una vez al día solo debe considerarse en pacientes sin prolongación del intervalo QT conocida, y sin otra medicación concomitante para la prolongación del intervalo QT. Si se emplea la combinación, se deberá monitorizar de forma constante el ECG, ver sección 4.4. No es necesario ajustar la dosis de Viekirax con o sin dasabuvir.
		↔ ombitasvir	1,11 (1,02-1,20)	1,09 (1,04-1,14)	1,05 (1,01-1,08)	
		↑ paritaprevir	1,30 (0,94-1,81)	1,23 (0,93-1,64)	0,95 (0,84-1,07)	
		↔ dasabuvir	1,18 (1,02-1,37)	1,17 (0,99-1,38)	1,10 (0,89-1,37)	
Mecanismo: inhibición de CYP3A4 por parte de ritonavir.	Viekirax sin dasabuvir	No estudiado: Cabe esperar un efecto similar al observado con Viekirax + dasabuvir.				
Efavirenz/ emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato 600/300/200 mg una vez al día	Viekirax con o sin dasabuvir	La administración concomitante de pautas a base de efavirenz (inductor enzimático) con paritaprevir/ritonavir/ + dasabuvir ha provocado la elevación de ALT con la consiguiente interrupción prematura del estudio.				La administración concomitante con efavirenz está contraindicada (ver sección 4.3).
Nevirapina etravirina	Viekirax con o sin dasabuvir	No estudiado. Se espera que: ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir ↓ dasabuvir				La administración concomitante está contraindicada (ver sección 4.3).

Medicamento/ posible mecanismo de interacción	ADMINIS- TRADO CON	EFECTO	C _{máx}	AUC	C _{valle}	Comentarios clínicos
FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA INTEGRASA						
Dolutegravir 50 mg una vez al día Mecanismo: posiblemente debido a la inhibición de UGT1A1 por paritaprevir, dasabuvir y ombitasvir y a la inhibición de CYP3A4 por ritonavir	Viekirax + dasabuvir	↑ dolutegravir	1,22 (1,15-1,29)	1,38 (1,30-1,47)	1,36 (1,19-1,55)	No se necesita ajuste de dosis de dolutegravir cuando se administra de forma conjunta con Viekirax con o sin dasabuvir.
		↔ ombitasvir	0,96 (0,89-1,03)	0,95 (0,90-1,00)	0,92 (0,87-0,98)	
		↔ paritaprevir	0,89 (0,69-1,14)	0,84 (0,67-1,04)	0,66 (0,59-0,75)	
		↔ dasabuvir	1,01 (0,92-1,11)	0,98 (0,92-1,05)	0,92 (0,85-0,99)	
	Viekirax sin dasabuvir	No estudiado: Se espera un efecto similar al observado con Viekirax + dasabuvir.				
Raltegravir 400 mg dos veces al día Mecanismo: aumento de la exposición a raltegravir, posiblemente debido a inhibición de UGT1A1 por parte de paritaprevir, ombitasvir y dasabuvir.	Viekirax + dasabuvir	↑ raltegravir	2,33 (1,66-3,27)	2,34 (1,70-3,24)	2,00 (1,17-3,42)	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir o Viekirax con o sin dasabuvir.
		Durante la administración concomitante no se han observado variaciones clínicamente relevantes de la exposición a dasabuvir, paritaprevir y ombitasvir (basado en la comparación con datos históricos).				
	Viekirax sin dasabuvir	↑ raltegravir	1,22 (0,78-1,89)	1,20 (0,74-1,95)	1,13 (0,51-2,51)	
		Durante la administración concomitante no se han observado variaciones clínicamente relevantes de la exposición a dasabuvir, paritaprevir y ombitasvir (basado en la comparación con datos históricos).				
FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES NUCLEÓSIDOS						
Abacavir/ lamivudina 600/300 mg una vez al día	Viekirax + dasabuvir	↔ abacavir	0,87 (0,78-0,98)	0,94 (0,90-0,99)	NA	No se necesita ajuste de dosis de abacavir o lamivudina cuando se administra de forma conjunta con Viekirax con o sin dasabuvir.
		↓ lamivudina	0,78 (0,72-0,84)	0,88 (0,82-0,93)	1,29 (1,05-1,58)	
		↔ ombitasvir	0,82 (0,76-0,89)	0,91 (0,87-0,95)	0,92 (0,88-0,96)	
		↔ paritaprevir	0,84 (0,69-1,02)	0,82 (0,70-0,97)	0,73 (0,63-0,85)	
		↔ dasabuvir	0,94 (0,86-1,03)	0,91 (0,86-0,96)	0,95 (0,88-1,02)	
	Viekirax sin dasabuvir	No estudiado: Se espera un efecto similar al observado con Viekirax + dasabuvir.				

Emtricitabina y tenofovir 200 mg una vez al día/300 mg una vez al día	Viekirax + dasabuvir	↔ emtricitabina	1,05 (1,00-1,12)	1,07 (1,00-1,14)	1,09 (1,01-1,17)	No es necesario ajustar la dosis de emtricitabina/tenofovir y Viekirax con o sin dasabuvir.
		↔ tenofovir	1,07 (0,93-1,24)	1,13 (1,07-1,20)	1,24 (1,13-1,36)	
		↔ ombitasvir	0,89 (0,81-0,97)	0,99 (0,93-1,05)	0,97 (0,90-1,04)	
		↓ paritaprevir	0,68 (0,42-1,11)	0,84 (0,59-1,17)	1,06 (0,83-1,35)	
		↔ dasabuvir	0,85 (0,74-0,98)	0,85 (0,75-0,96)	0,85 (0,73-0,98)	
	Viekirax sin dasabuvir	↔ emtricitabina	La magnitud de la interacción fue similar a la observada con Viekirax + dasabuvir.			
		↔ tenofovir	0,80 (0,71-0,90)	1,01 (0,96-1,07)	1,13 (1,06-1,21)	
		↔ ombitasvir	La magnitud de la interacción fue similar a la observada con Viekirax + dasabuvir.			
↔ paritaprevir		1,02 (0,63-1,64)	1,04 (0,74-1,47)	1,09 (0,88-1,35)		

FÁRMACOS ANTIVIRALES: POTENCIADORES FARMACOCINÉTICOS

Tratamientos que contengan cobicistat Mecanismo: inhibición de CYP3A4 por parte de cobicistat	Viekirax con o sin dasabuvir	No estudiado. Se espera que: ↑ ombitasvir ↑ paritaprevir ↑ dasabuvir	La administración concomitante está contraindicada (ver sección 4.3).
--	------------------------------	---	---

INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA

Rosuvastatina 5 mg una vez al día Mecanismo: inhibición de OATP1B por parte de paritaprevir, así como inhibición de BCRP por parte de paritaprevir, ritonavir o dasabuvir.	Viekirax + dasabuvir	↑ rosuvastatina	7,13 (5,11-9,96)	2,59 (2,09-3,21)	0,59 (0,51-0,69)	La dosis máxima de rosuvastatina debe ser de 5 mg (ver sección 4.4).
		↔ 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)	No es necesario ajustar la dosis de Viekirax con dasabuvir.
		↔ dasabuvir	1,07 (0,92-1,24)	1,08 (0,92-1,26)	1,15 (1,05-1,25)	
	Viekirax sin dasabuvir	↑ rosuvastatina	2,61 (2,01-3,39)	1,33 (1,14-1,56)	0,65 (0,57-0,74)	La dosis máxima de rosuvastatina debería ser de 10 mg (ver sección 4.4).
		↔ ombitasvir	La magnitud de la interacción fue similar a la observada con Viekirax + dasabuvir.			No es necesario ajustar la dosis de Viekirax.
↑ paritaprevir		1,40 (1,12-1,74)	1,22 (1,05-1,41)	1,06 (0,85-1,32)		

Pravastatina 10 mg una vez al día Mecanismo: inhibición de OATP1B1 por parte de paritaprevir.	Viekirax + dasabuvir	↑ pravastatina	1,37 (1,11-1,69)	1,82 (1,60-2,08)	NA	Reducir la dosis de pravastatina en un 50 %. No es necesario ajustar la dosis de Viekirax con o sin dasabuvir.
		↔ ombitasvir	0,95 (0,89-1,02)	0,89 (0,83-0,95)	0,94 (0,89-0,99)	
		↔ dasabuvir	1,00 (0,87-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	1,03 (0,91-1,15)	
		↔ paritaprevir	0,96 (0,69-1,32)	1,13 (0,92-1,38)	1,39 (1,21-1,59)	
	Viekirax sin dasabuvir	↑ pravastatina	La magnitud de la interacción fue similar a la observada con Viekirax + dasabuvir.			
		↔ ombitasvir	La magnitud de la interacción fue similar a la observada con Viekirax + dasabuvir.			
		↑ paritaprevir	1,44 (1,15-1,81)	1,33 (1,09-1,62)	1,28 (0,83-1,96)	
Fluvastatina Mecanismo: inhibición de OATP1B/BCRP por paritaprevir Pitavastatina Mecanismo: inhibición de OATP1B por paritaprevir	Viekirax con o sin dasabuvir	No estudiado, se espera: ↑ fluvastatina ↑ pitavastatina			No se recomienda el uso concomitante con fluvastatina y pitavastatina (ver sección 4.4). Se recomienda la suspensión temporal de fluvastatina y pitavastatina mientras dure el tratamiento con Viekirax. Si se necesita el tratamiento con estatinas durante el periodo de tratamiento, se puede cambiar a una dosis reducida de pravastatina o rosuvastatina.	
Lovastatina Simvastatina Atorvastatina Mecanismo: inhibición de CYP3A4/OATP1B	Viekirax con o sin dasabuvir	No estudiado, se espera: ↑ lovastatina, simvastatina, atorvastatina			La administración concomitante está contraindicada (ver sección 4.3).	
INMUNOSUPRESORES						
Ciclosporina 30 mg una vez al día una sola dosis ³ Mecanismo: el efecto sobre la ciclosporina se debe a la inhibición de CYP3A4 por parte de	Viekirax + dasabuvir	↑ ciclosporina	1,01 (0,85-1,20)	5,82 (4,73-7,14)	15,8 (13,8-18,09)	Al iniciar el tratamiento concomitante con Viekirax, administrar una quinta parte de la dosis diaria total de ciclosporina una vez al día con Viekirax. Monitorizar los niveles de ciclosporina y ajustar, si es necesario, la dosis o la frecuencia de administración. No es necesario ajustar la dosis de Viekirax con o sin dasabuvir.
		↔ 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)	
		↓ dasabuvir	0,66 (0,58-0,75)	0,70 (0,65-0,76)	0,76 (0,71-0,82)	
	Viekirax sin dasabuvir	↑ ciclosporina	0,83 (0,72-0,94)	4,28 (3,66-5,01)	12,8 (10,6-15,6)	
		↔ ombitasvir	La magnitud de la interacción fue similar a la observada con Viekirax + dasabuvir.			

ritonavir y el aumento de la exposición a paritaprevir podría deberse a la inhibición de OATP/BCRP/P-gp por parte de ciclosporina.		↑ paritaprevir	1,39 (1,10-1,75)	1,46 (1,29-1,64)	1,18 (1,08-1,30)	
Tacrolimus 2 mg en una sola dosis ⁴ Mecanismo: el efecto sobre el tacrolimus se debe a la inhibición de CYP3A4 por parte de ritonavir.	Viekirax + dasabuvir	↑ tacrolimus	3,99 (3,21-4,97)	57,1 (45,5-71,7)	16,6 (13,0-21,2)	Al iniciar la administración concomitante con Viekirax, administrar 0,5 mg de tacrolimus una vez por semana. Monitorizar los niveles de tacrolimus y ajustar, si es necesario, la dosis o la frecuencia de administración. No es necesario ajustar la dosis de Viekirax con o sin dasabuvir.
		↔ ombitasvir	0,93 (0,88-0,99)	0,94 (0,89-0,98)	0,94 (0,91-0,96)	
		↓ paritaprevir	0,57 (0,42-0,78)	0,66 (0,54-0,81)	0,73 (0,66-0,80)	
	Viekirax sin dasabuvir	↔ dasabuvir	0,85 (0,73-0,98)	0,90 (0,80-1,02)	1,01 (0,91-1,11)	
		↑ tacrolimus	4,27 (3,49-5,22)	85,8 (67,9-108)	24,6 (19,7-30,8)	
		↔ ombitasvir	La magnitud de la interacción fue similar a la observada con Viekirax + dasabuvir.			
		↓ paritaprevir				

BETA AGONISTAS INHALADOS

Salmeterol Mecanismo: inhibición de CYP3A4 por parte de ritonavir.	Viekirax con o sin dasabuvir	No estudiado, se espera: ↑ salmeterol				La administración concomitante está contraindicada (ver sección 4.3).
---	------------------------------	--	--	--	--	---

SECRETAGOGOS DE INSULINA

Repaglinida Mecanismo: inhibición de OATP1B1 por parte de paritaprevir	Viekirax con o sin dasabuvir	No estudiado, se espera: ↑ repaglinida				Cuando se administra de forma conjunta con Viekirax con o sin dasabuvir, se debe usar con precaución y es posible que se necesite una reducción de la dosis de repaglinida.
---	------------------------------	---	--	--	--	---

RELAJANTES MUSCULARES

Carisoprodol 250 mg una dosis Mecanismo: inducción de CYP2C19 por ritonavir	Viekirax condasabuvir	↓ Carisoprodol	0,54 (0,47-0,63)	0,62 (0,55-0,70)	NA	No se necesita ajuste de dosis de carisoprodol; incrementar la dosis si se indica clínicamente.
		↔ ombitasvir	0,98 (0,92-1,04)	0,95 (0,92-0,97)	0,96 (0,92-0,99)	
		↔ paritaprevir	0,88 (0,75-1,03)	0,96 (0,85-1,08)	1,14 (1,02-1,27)	
		↔ dasabuvir	0,96 (0,91-1,01)	1,02 (0,97-1,07)	1,00 (0,92-1,10)	
	Viekirax sin dasabuvir	No estudiado: Se espera un efecto similar al observado con Viekirax + dasabuvir.				

Ciclobenzaprina 5 mg una dosis Mecanismo: disminución posiblemente debida a la inducción de CYP1A2 por ritonavir	Viekirax condasabuvir	↓ ciclobenzaprina	0.68 (0.61-0.75)	0.60 (0.53-0.68)	NA	No se necesita ajuste de dosis de ciclobenzaprina; incrementar la dosis si se indica clínicamente.
		↔ ombitasvir	0.98 (0.92-1.04)	1.00 (0.97-1.03)	1.01 (0.98-1.04)	
		↔ paritaprevir	1.14 (0.99-1.32)	1.13 (1.00-1.28)	1.13 (1.01-1.25)	
		↔ dasabuvir	0.98 (0.90-1.07)	1.01 (0.96-1.06)	1.13 (1.07-1.18)	
	Viekirax sin dasabuvir	No estudiado: Se espera un efecto similar al observado con Viekirax + dasabuvir.				

ANALGÉSICOS NARCÓTICOS

Paracetamol (administrado con una dosis fija de hidrocodona /paracetamol) 300 mg una dosis	Viekirax + dasabuvir	↔ paracetamol	1.02 (0.89-1.18)	1.17 (1.09-1.26)	NA	No se necesita ajuste de dosis de paracetamol cuando se administra con Viekirax con o sin dasabuvir.
		↔ ombitasvir	1.01 (0.93-1.10)	0.97 (0.93-1.02)	0.93 (0.90-0.97)	
		↔ paritaprevir	1.01 (0.80-1.27)	1.03 (0.89-1.18)	1.10 (0.97-1.26)	
		↔ dasabuvir	1.13 (1.01-1.26)	1.12 (1.05-1.19)	1.16 (1.08-1.25)	
	Viekirax sin dasabuvir	No estudiado: Se espera un efecto similar al observado con Viekirax + dasabuvir.				

Hidrocodona (administrada con una dosis fija de hidrocodona/ paracetamol) 5 mg una dosis Mecanismo: inhibición de CYP3A4 por ritonavir	Viekirax + dasabuvir	↑ hidrocodona	1.27 (1.14-1.40)	1.90 (1.72-2.10)	NA	Se debe considerar una reducción de la dosis de hidrocodona del 50%, y/o una monitorización clínica cuando se administra con Viekirax con o sin dasabuvir.
		Los cambios para ombitasvir, paritaprevir y dasabuvir son los mismos que los mostrados para paracetamol arriba				
	Viekirax sin dasabuvir	No estudiado: Se espera un efecto similar al observado con Viekirax + dasabuvir.				

OPIÁCEOS

Metadona 20-120 mg una vez al día ⁵	Viekirax + dasabuvir	↔ R-metadona	1,04 (0,98-1,11)	1,05 (0,98-1,11)	0,94 (0,87-1,01)	No es necesario ajustar la dosis de metadona y Viekirax con o sin dasabuvir.
		↔ S-metadona	0,99 (0,91-1,08)	0,99 (0,89-1,09)	0,86 (0,76-0,96)	
		↔ paritaprevir/ombitasvir/dasabuvir (basado en estudios de comparación cruzada)				
	Viekirax sin dasabuvir	La magnitud de la interacción fue similar a la observada con Viekirax + dasabuvir.				

Buprenorfina/ naloxona 4-24 mg/1-6 mg una vez al día ⁵ Mecanismo: inhibición de CYP3A4 por parte de ritonavir e inhibición de UGT por parte de paritaprevir, ombitasvir y dasabuvir.	Viekirax + dasabuvir	↑ buprenorfina	2,18 (1,78-2,68)	2,07 (1,78-2,40)	3,12 (2,29-4,27)	No es necesario ajustar la dosis de buprenorfina/naloxona y Viekirax con o sin dasabuvir.
		↑ norbuprenorfina	2,07 (1,42-3,01)	1,84 (1,30-2,60)	2,10 (1,49-2,97)	
		↑ naloxona	1,18 (0,81-1,73)	1,28 (0,92-1,79)	NA	
	↔ ombitasvir, paritaprevir y dasabuvir (basado en estudios de comparación cruzada)					
	Viekirax sin dasabuvir	↑ buprenorfina	1,19 (1,01-1,40)	1,51 (1,27-1,78)	1,65 (1,30-2,08)	
		↑ norbuprenorfina ↔ naloxona	La magnitud de la interacción fue similar a la observada con Viekirax + dasabuvir.			
↔ ombitasvir, paritaprevir (basado en estudios de comparación cruzada)						
INHIBIDORES DE LA FOSFODIESTERASA (PDE-5)						
Sildenafil (cuando se usa para el tratamiento de la hipertensión pulmonar) Mecanismo: inhibición de CYP3A4 por parte de ritonavir	Viekirax con o sin dasabuvir	No estudiado, se espera: ↑ sildenafil				La administración concomitante está contraindicada (ver sección 4.3).
INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES						
Omeprazol 40 mg una vez al día Mecanismo: inducción de CYP2C19 por parte de ritonavir.	Viekirax + dasabuvir	↓ omeprazol	0,62 (0,48-0,80)	0,62 (0,51-0,75)	NA	Pueden utilizarse dosis más altas de omeprazol cuando esté clínicamente indicado. No es necesario ajustar la dosis de Viekirax con o sin dasabuvir.
		↔ 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)	
		↔ dasabuvir	1,13 (1,03-1,25)	1,08 (0,98-1,20)	1,05 (0,93-1,19)	
	Viekirax sin dasabuvir	↓ omeprazol	0,48 (0,29-0,78)	0,46 (0,27-0,77)	NA	
		↔ ombitasvir	La magnitud de la interacción fue similar a la observada con Viekirax + dasabuvir.			
↔ paritaprevir						
Esomeprazol Lanzoprazol Mecanismo: Inducción de CYP2C19 por parte de ritonavir	Viekirax con o sin dasabuvir	No estudiado, se espera: ↓ esomeprazol, lansoprazol				Pueden utilizarse dosis más altas de esomeprazol/lansoprazol cuando esté clínicamente indicado.

FÁRMACOS HIPNÓTICOS Y SEDANTES						
Zolpidem 5 mg en una sola dosis	Viekirax + dasabuvir	↔ zolpidem	0,94 (0,76-1,16)	0,95 (0,74-1,23)	NA	No es necesario ajustar la dosis de zolpidem. No es necesario ajustar la dosis de Viekirax con o sin dasabuvir.
		↔ ombitasvir	1,07 (1,00-1,15)	1,03 (1,00-1,07)	1,04 (1,00-1,08)	
		↓ paritaprevir	0,63 (0,46-0,86)	0,68 (0,55-0,85)	1,23 (1,10-1,38)	
		↔ dasabuvir	0,93 (0,84-1,03)	0,95 (0,84-1,08)	0,92 (0,83-1,01)	
	Viekirax sin dasabuvir	No estudiado. Cabe esperar un efecto similar al observado con Viekirax + dasabuvir.				
Alprazolam 0,5 mg en una sola dosis Mecanismo: inhibición de CYP3A4 por parte de ritonavir.	Viekirax + dasabuvir	↑ alprazolam	1,09 (1,03-1,15)	1,34 (1,15-1,55)	NA	Se recomienda la monitorización clínica del paciente. En función de la respuesta clínica se podrá valorar reducir la dosis de alprazolam. No es necesario ajustar la dosis de Viekirax con o sin dasabuvir.
		↔ 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)	
		↔ dasabuvir	0,93 (0,83-1,04)	0,98 (0,87-1,11)	1,00 (0,87-1,15)	
	Viekirax sin dasabuvir	No estudiado. Cabe esperar un efecto similar al observado con Viekirax + dasabuvir.				
Midazolam oral Triazolam Mecanismo: inhibición de CYP3A4 por parte de ritonavir	Viekirax con o sin dasabuvir	No estudiado, se espera: ↑ midazolam o triazolam			La administración concomitante está contraindicada (ver sección 4.3). Cuando se administre midazolam por vía parenteral con Viekirax con o sin dasabuvir, se recomienda una monitorización clínica por si se presenta una depresión respiratoria/ o por si se produce una sedación prolongada y debería considerarse un ajuste de dosis.	
Diazepam 2mg una dosis Mecanismo: inducción de CYP2C19 por ritonavir	Viekirax + dasabuvir	↓ diazepam	1.18 (1.07-1.30)	0.78 (0.73-0.82)	NA	No se requiere ajuste de dosis de diazepam; incrementar la dosis si está clínicamente indicado.
		↓ nordiazepam	1.10 (1.03-1.19)	0.56 (0.45-0.70)	NA	
		↔ ombitasvir	1.00 (0.93-1.08)	0.98 (0.93-1.03)	0.93 (0.88-0.98)	
		↔ paritaprevir	0.95 (0.77-1.18)	0.91 (0.78-1.07)	0.92 (0.82-1.03)	
		↔ dasabuvir	1.05 (0.98-1.13)	1.01 (0.94-1.08)	1.05 (0.98-1.12)	
	Viekirax sin dasabuvir	No estudiado: Se espera un efecto similar al observado con Viekirax + dasabuvir.				

HORMONAS TIROIDEAS			
Levotiroxina	Viekirax con o sin dasabuvir	No estudiado, se espera: ↑ levotiroxina	Se puede requerir una monitorización clínica y un ajuste de dosis de levotiroxina.
<p>Mecanismo: inhibición de UGT1A1 por parte de paritaprevir, ombitasvir y dasabuvir.</p>			
<ol style="list-style-type: none"> 1. lopinavir/ritonavir 800/200 mg una vez al día (administrado por la noche) también fue administrado con Viekirax con o sin dasabuvir. El efecto sobre la $C_{máx}$ y AUC de los AADs y lopinavir fue similar al observado cuando se administró 400/100 mg de lopinavir/ritonavir dos veces al día con Viekirax con o sin dasabuvir. 2. rilpivirina fue administrada también por la noche con la comida y 4 horas después de la cena con Viekirax + dasabuvir en otros dos brazos del estudio. El efecto sobre las exposiciones de rilpivirina fue similar al observado cuando rilpivirina fue administrada por la mañana con comida con Viekirax + dasabuvir (se muestra en la tabla anterior). 3. ciclosporina 100 mg dosificada sola, 10 mg administrados con Viekirax y 30 mg administrados con Viekirax +dasabuvir. Ratios de dosis normalizados de ciclosporina se muestran para la interacción con Viekirax con o sin dasabuvir. 4. tacrolimus 2 mg dosificado solo, 0,5 mg administrado con Viekirax y 2 mg administrado con Viekirax +dasabuvir. Ratios de dosis normalizados de tacrolimus se muestran para la interacción con Viekirax con o sin dasabuvir. 5. Parámetros de dosis normalizados para metadona, buprenorfina y naloxona. 			
<p>Nota: Las dosis utilizadas para Viekirax y dasabuvir fueron: 25 mg de Ombitasvir, 150 mg de paritaprevir, 100 mg de ritonavir una vez al día y 400 mg o 250 mg de dasabuvir dos veces al día. Las exposiciones a dasabuvir obtenidas fueron similares con la formulación de 400 mg y con la de 250 mg. Viekirax con o sin dasabuvir fue administrado como dosis múltiples en todos los estudios de interacción de medicamentos excepto los estudios de interacción de medicamentos con carbamazepina, gemfibrozilo ,ketoconazol y sulfametoxazol/trimetoprim.</p>			

Población pediátrica

Los estudios de interacciones farmacológicas se han realizado solo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil / anticoncepción en hombres y mujeres

Cuando se utilice Viekirax en combinación con ribavirina, se debe tener extrema precaución para evitar el embarazo tanto en las pacientes tratadas con este medicamento como en las parejas de sexo femenino de los pacientes varones. Se han demostrado efectos teratogénicos y/o embriocidas significativos en todas las especies animales expuestas a ribavirina; por consiguiente, la ribavirina está contraindicada tanto en las mujeres embarazadas como en las parejas de sexo femenino de los pacientes varones que estén embarazadas. Consultar la Ficha Técnica de ribavirina para obtener información adicional.

Pacientes de sexo femenino: Las mujeres en edad fértil no deben recibir ribavirina a menos que estén utilizando métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante 4 meses tras la finalización del tratamiento. El etinilestradiol está contraindicado en combinación con Viekirax (ver las secciones 4.3 y 4.4).

Pacientes de sexo masculino, y sus parejas femeninas: Tanto los pacientes masculinos como sus parejas femeninas en edad fértil, deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con ribavirina y hasta 7 meses después de su finalización.

Embarazo

Los datos relativos al uso de Viekirax en mujeres embarazadas son muy limitados. Los estudios con ombitasvir y paritaprevir/ritonavir en animales han mostrado malformaciones (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en humanos. Viekirax no se debe emplear durante el embarazo o en mujeres en edad fértil que no estén empleando métodos anticonceptivos.

Si se administra ribavirina de forma concomitante con Viekirax, son aplicables las contraindicaciones relativas al uso de ribavirina durante el embarazo (ver la Ficha Técnica de ribavirina).

Lactancia

Se desconoce si paritaprevir/ritonavir, ombitasvir o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos farmacocinéticos disponibles en animales han mostrado la excreción del principio activo y de sus metabolitos en la leche (ver sección 5.3). Debido a la posibilidad de que se presenten reacciones adversas del medicamento en los lactantes, se debe decidir entre interrumpir la lactancia o suspender el tratamiento con Viekirax, teniendo en cuenta la importancia del tratamiento para la madre. Si se administra de forma concomitante con ribavirina consultar la Ficha Técnica de ribavirina.

Fertilidad

No existen datos disponibles en seres humanos acerca del efecto de Viekirax sobre la fertilidad. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Se debe informar a los pacientes de que se han notificado casos de fatiga durante el tratamiento con Viekirax en combinación con dasabuvir y ribavirina (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad se basa en los datos agrupados de los ensayos clínicos de fase 2 y 3, procedentes de más de 2.600 pacientes que recibieron Viekirax y dasabuvir con o sin ribavirina.

En los pacientes que recibieron Viekirax y dasabuvir con ribavirina, las reacciones adversas notificadas con más frecuencia (en más del 20 % de los casos) fueron fatiga y náuseas. La proporción de pacientes que suspendieron de forma permanente el tratamiento debido a reacciones adversas fue del 0,2 % (5/2.044) y el 4,8 % (99/2.044) de los pacientes redujeron la dosis de ribavirina debido a las reacciones adversas.

En los pacientes que recibieron Viekirax y dasabuvir sin ribavirina, las reacciones adversas típicamente asociadas a la ribavirina (ej. náuseas, insomnio, anemia) fueron menos frecuentes y ningún paciente (0/588) suspendió de forma permanente el tratamiento debido a reacciones adversas.

El perfil de seguridad de Viekirax y dasabuvir con ribavirina fue similar en pacientes sin cirrosis y con cirrosis compensada, con la excepción de tasas mayores de hiperbilirrubinemia transitoria cuando la ribavirina formaba parte del tratamiento.

Tabla resumen de reacciones adversas

En la Tabla 3 se incluyen las reacciones adversas para las que una relación causal entre paritaprevir/ombitasvir/ritonavir, en combinación con dasabuvir o ribavirina, y la reacción adversa es al

menos una posibilidad razonable. La mayoría de las reacciones adversas que se incluyen en la tabla 3 se clasificaron como de grado 1 de gravedad en los regímenes de Viekirax y dasabuvir.

A continuación se incluyen las reacciones adversas notificadas según el sistema de clasificación de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen del siguiente modo: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 3. Reacciones adversas identificadas con Viekirax en combinación con dasabuvir con o sin ribavirina.

Frecuencia	Viekirax + dasabuvir + ribavirina* N = 2.044	Viekirax + dasabuvir N = 588
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>		
Frecuentes	Anemia	
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		
Muy frecuentes	Insomnio	
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		
Muy frecuentes	Náuseas	
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		
Muy frecuentes	Prurito	
Frecuentes		Prurito
Raras	Angioedema	Angioedema
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>		
Muy frecuentes	Astenia Fatiga	

*El conjunto de datos incluye todos los sujetos infectados con el genotipo 1 que participaron en ensayos de fase 2 y 3, incluidos los sujetos con cirrosis. Nota: consultar la Tabla 4 para ver las alteraciones de laboratorio.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Anomalías analíticas

Las variaciones de los parámetros analíticos seleccionados se reflejan en la tabla 4. Los datos se han tabulado en paralelo para simplificar la presentación; se deben evitar las comparaciones directas entre ensayos que responden a diseños diferentes.

Tabla 4. Anomalías analíticas surgidas con el tratamiento seleccionado

Parámetros de laboratorio	SAPPHIRE I y II	PEARL II, III y IV	TURQUOISE II (sujetos con cirrosis)
	Viekirax + dasabuvir + ribavirina 12 semanas N = 770 n (%)	Viekirax + dasabuvir 12 semanas N = 509 n (%)	Viekirax + dasabuvir + ribavirina 12 o 24 semanas N = 380 n (%)
ALT			
>5-20 × LSN* (grado 3)	6/765 (0,8 %)	1/509 (0,2 %)	4/380 (1,1 %)
>20 × LSN (grado 4)	3/765 (0,4 %)	0	2/380 (0,5 %)
Hemoglobina			
<100-80 g/l (grado 2)	41/765 (5,4 %)	0	30/380 (7,9 %)
<80-65 g/l (grado 3)	1/765 (0,1 %)	0	3/380 (0,8 %)
<65 g/l (grado 4)	0	0	1/380 (0,3 %)
Bilirrubina total			
>3-10 × LSN (grado 3)	19/765 (2,5 %)	2/509 (0,4 %)	37/380 (9,7 %)
>10 × LSN (grado 4)	1/765 (0,1 %)	0	0

*LSN = límite superior de la normalidad de los análisis clínicos.

Niveles séricos elevados de ALT

En un análisis combinado de los ensayos clínicos con Viekirax y dasabuvir con o sin ribavirina, el 1 % de los sujetos tuvo niveles de ALT en suero superiores a 5 veces el límite superior normal (LSN) después de comenzar el tratamiento. Dado que la incidencia de este aumento fue del 26 % entre las mujeres que tomaron un medicamento con etinilestradiol de forma concomitante, estos medicamentos están contraindicados con Viekirax con o sin dasabuvir. Con otros tipos de estrógenos comúnmente utilizados para la terapia de reemplazo hormonal (p.ej. estradiol y estrógenos conjugados), no se observó ningún aumento en la incidencia de elevaciones de ALT. Estos aumentos fueron asintomáticos, generalmente se produjeron durante las 4 primeras semanas de tratamiento (tiempo medio de 20 días, intervalo de 8-57 días) y se resolvieron sin suspender el tratamiento. Dos pacientes suspendieron el tratamiento de Viekirax y dasabuvir debido al aumento de ALT, uno de los cuales tomaba etinilestradiol. Tres pacientes interrumpieron el tratamiento de Viekirax y dasabuvir de uno a siete días, uno de los cuales tomaba etinilestradiol. La mayoría de estos aumentos de ALT fueron transitorios y se consideró que estaban relacionados con los medicamentos. Los niveles elevados de ALT no se asociaron generalmente con elevaciones de los niveles séricos de bilirrubina. La cirrosis no fue un factor predictor de riesgo para tenerlos niveles de ALT elevados (ver sección 4.4).

Niveles séricos elevados de bilirrubina

Se observaron aumentos transitorios de la bilirrubina sérica (sobre todo la indirecta) en sujetos que recibieron Viekirax y dasabuvir con ribavirina, relacionados con la inhibición de los transportadores de bilirrubina, OATP1B1/1B3 por paritaprevir y con la hemólisis inducida por ribavirina. Los niveles elevados de bilirrubina se detectaron después de iniciado el tratamiento, alcanzaron valores máximos en la semana 1 del estudio y en general se resolvieron sin suspender el tratamiento. Los niveles elevados de bilirrubina no se asociaron con niveles elevados de aminotransferasas. La frecuencia de aumento de la bilirrubina indirecta fue menor en los sujetos que no recibieron ribavirina.

Receptores de un trasplante de hígado

El perfil global de seguridad en pacientes infectados por VHC trasplantados que recibieron Viekirax y dasabuvir y ribavirina (además de su medicación inmunosupresora) fue similar al de los sujetos tratados con Viekirax y dasabuvir y ribavirina en ensayos clínicos fase 3, aunque algunas reacciones adversas

incrementaron su frecuencia. 10 sujetos (29,4 %) tuvieron al menos un valor de hemoglobina post- basal de menos de 10 g / dl. Fue necesario modificar la dosis de ribavirina debido a la disminución en la hemoglobina en 10 de los 34 sujetos (29,4 %) y un 2,9 % de los sujetos (1/34) tuvo que interrumpir el uso de la misma. La modificación de la dosis de ribavirina no tuvo impacto en las tasas de RVS. 5 de los sujetos, que recibieron dosis iniciales de ribavirina de 1.000 a 1.200 mg diarios, requirieron eritropoyetina. Ningún sujeto recibió una transfusión sanguínea.

Pacientes coinfectados con VIH/VHC

El perfil global de seguridad en pacientes coinfectados con VHC/VIH-1 fue similar al observado en pacientes mono infectados con VHC. Se observaron incrementos transitorios en la bilirrubina total >3 x ULN (en su mayoría indirectas) en 17 sujetos (27,0 %); 15 de estos sujetos estaban recibiendo atazanavir. Ninguno de los sujetos con hiperbilirrubinemia presentó incrementos concomitantes de las aminotransferasas.

Reacciones adversas pos-comercialización

Trastornos hepatobiliares: se ha observado descompensación hepática y fallo hepático durante el tratamiento con Viekirax con y sin dasabuvir, con o sin ribavirina (ver sección 4.4). Se desconoce la frecuencia de estas reacciones adversas.

Poblaciones pediátricas

No se ha establecido la seguridad de Viekirax en niños y adolescentes < 18 años. No se dispone de datos .

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

La dosis única más alta documentada que se ha administrado a voluntarios sanos es de 400 mg de paritaprevir (con 100 mg de ritonavir), de 200 mg de ritonavir (con 100 mg de paritaprevir) y de 350 mg de ombitasvir. No se observaron reacciones adversas asociadas a los estudios de paritaprevir, ritonavir u ombitasvir. Con las dosis más altas de paritaprevir/ritonavir se observaron aumentos transitorios en la bilirrubina indirecta. En caso de sobredosis, se recomienda monitorizar la aparición de signos o síntomas de reacciones o efectos adversos en el paciente e instituir inmediatamente un tratamiento sintomático adecuado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico Antivirales para uso sistémico; antivirales de acción directa; código ATC: J05AX67

Mecanismo de acción

La administración concomitante de Viekirax con dasabuvir combina tres antivirales de acción directa con diferentes mecanismos de acción y perfiles de resistencia no superponibles, que actúan sobre el VHC en distintas etapas del ciclo viral. Consultar en la Ficha Técnica de dasabuvir sus propiedades farmacológicas.

Ritonavir

Ritonavir carece de actividad contra el VHC. Ritonavir es un inhibidor de CYP3A que aumenta la exposición sistémica del sustrato de CYP3A, paritaprevir.

Ombitasvir

Ombitasvir es un inhibidor de la NS5A del VHC, que es esencial para la replicación viral.

Paritaprevir

Paritaprevir es un inhibidor de la proteasa NS3/4A del VHC, que es necesaria para la escisión proteolítica de la poliproteína codificada (en las formas maduras de las proteínas NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B) e imprescindible para la replicación viral.

Actividad en cultivos celulares y estudios bioquímicos

Ombitasvir

La CE_{50} de ombitasvir frente a las cepas de genotipos 1a-H77 y 1b-Con1 en ensayos de cultivos celulares con replicones del VHC fue de 14,1 y 5 pM, respectivamente. La actividad de ombitasvir se atenuaba del orden de 11 a 13 veces en presencia de 40 % de plasma humano. La CE_{50} media de ombitasvir frente a replicones que contenían el gen NS5A, en un panel de aislados de genotipos 1a y 1b no tratados previamente, en cultivo celular de replicones del VHC fue de 0,66 pM (intervalo de 0,35 a 0,88 pM; n=11) y 1,0 pM (intervalo de 0,74 a 1,5 pM; n=11), respectivamente. Ombitasvir presenta valores de CE_{50} de 12; 4,3; 19; 1,7; 3,2 y 366 pM frente a estirpes celulares de replicones construidos con NS5A tomado de aislados que corresponden a los genotipos 2a, 2b, 3a, 4a, 5a y 6a, respectivamente.

Paritaprevir

La CE_{50} de paritaprevir frente a las cepas de genotipos 1a-H77 y 1b-Con1 en ensayos de cultivos celulares con replicones del VHC fue de 1,0 y 0,21 nM, respectivamente. La actividad de paritaprevir frente a replicones se atenuaba del orden de 24 a 27 veces en presencia de 40 % de plasma humano. La CE_{50} media de paritaprevir frente a replicones que contenían el gen NS3, en un panel de aislados de genotipos 1a y 1b no tratados previamente, en cultivo celular de replicones del VHC fue de 0,86 nM (intervalo de 0,43 a 1,87 nM; n=11) y 0,06 nM (intervalo de 0,03 a 0,09 nM; n=9), respectivamente. Paritaprevir tiene un valor de CE_{50} de 5,3 nM frente a la estirpe celular del replicón 2a-JFH-1, y valores de CE_{50} de 19; 0,09 y 0,68 nM frente a estirpes celulares de replicones que contienen el gen NS3 aislado de los genotipos 3a, 4a y 6a, respectivamente.

Ritonavir no mostró un efecto antiviral directo sobre la replicación de replicones subgenómicos del VHC, y la presencia de ritonavir no alteró la actividad antiviral *in vitro* de paritaprevir.

Resistencia

En cultivos celulares

Genotipo 1

La resistencia a paritaprevir y ombitasvir, conferida por las variantes de NS3 y NS5A, respectivamente, seleccionada en cultivos celulares o identificada en ensayos clínicos de fase 2b y 3, se caracterizó fenotípicamente en los replicones adecuados de genotipo de 1a o 1b.

En el genotipo 1a, las sustituciones F43L, R155K, A156T y D168A/H/V/Y en la proteasa NS3 del VHC redujeron la sensibilidad frente a paritaprevir. En el replicón de genotipo 1a, la actividad de paritaprevir se redujo 20, 37 y 17 veces por efecto de las sustituciones F43L, R155K y A156T, respectivamente. La actividad de paritaprevir se redujo 96 veces por la sustitución D168V, y de 50 a 219 veces por las restantes sustituciones D168. La actividad de paritaprevir sobre el genotipo 1a no resultó afectada significativamente (reducción de 3 veces o menos) por las sustituciones V36A/M, V55I, Y56H, Q80K o E357K en solitario. Las variantes dobles que incluían combinaciones de V36LM, F43L, Y56H, Q80K o E357K con R155K o con una sustitución D168 redujeron la actividad de paritaprevir 2 o 3 veces más que la sustitución R155K o D168 en solitario. En el replicón del genotipo 1b, la actividad de paritaprevir resultó reducida 76 y 159 y 337 veces por efecto de D168A, D168H y D168V y D168Y respectivamente. La sustitución Y56H en solitario no se pudo evaluar debido a la escasa capacidad de replicación; no obstante, la combinación de Y56H y D168A/V/Y redujo de 700 a 4.118 veces la actividad de paritaprevir.

En el genotipo 1a, las sustituciones M28T/V, Q30E/R, L31V, H58D, Y93C/H/N y M28V + Q30R en la NS5A del VHC redujeron la sensibilidad frente a ombitasvir. En el replicón de genotipo 1a, la actividad de ombitasvir resultaba reducida 896, 58 y 243 veces frente a las sustituciones M28T/V y H58D, respectivamente; y 1.326, 800, 155 y de 1.675 a 66.740 veces frente a las sustituciones Q30E/R, L31V e Y93C/H/N, respectivamente. Las sustituciones Y93H, Y93N o M28V en combinación con Q30R redujeron la actividad de ombitasvir más de 42.802 veces. En el genotipo 1b, la sustitución L28T, L31F/V y la Y93H, sola o en combinación con L28M, R30Q, L31F/M/V o P58S, en la NS5A del VHC redujeron la sensibilidad frente a ombitasvir. En el replicón de genotipo 1b, la actividad de ombitasvir resultaba reducida menos de 10 veces por las variantes de aminoácidos en las posiciones 30 y 31. La actividad de ombitasvir se redujo 661, 77, 284 y 142 veces frente a las sustituciones del genotipo 1b de L28T, Y93H, R30Q en combinación con Y93H, y L31M en combinación con Y93H, respectivamente. Todas las demás sustituciones dobles de Y93H en combinación con sustituciones en las posiciones 28, 31 o 58 redujeron la actividad de ombitasvir más de 400 veces.

Genotipo 4

En cultivos celulares, se caracterizó fenotípicamente la resistencia a paritaprevir o a ombitasvir por parte de las variantes en NS3 o NS5A, respectivamente del genotipo 4a. Las sustituciones R155C, A156T/V y D168H/V en la proteína NS3 del VHC redujeron la sensibilidad frente a paritaprevir del orden de 40 a 323 veces. La sustitución L28V en la NS5A del VHC redujo la sensibilidad a ombitasvir del orden de 21 veces.

Efecto de los polimorfismos o las sustituciones basales del VHC sobre el resultado del tratamiento

En ensayos clínicos de fase 2b y 3, se analizaron los datos agrupados de los sujetos con infección por VHC de genotipo 1 que recibieron tratamiento con ombitasvir, paritaprevir y dasabuvir (un inhibidor no nucleósido NS5B) con o sin ribavirina, para investigar la asociación entre los polimorfismos o sustituciones basales de NS3/4A, NS5A o NS5B y el resultado del tratamiento basado en las pautas recomendadas.

En la serie de más de 500 muestras de genotipo 1a basal que se sometieron a análisis, las variantes asociadas con resistencia más frecuentemente observadas fueron M28V (7,4 %) en NS5A y S556G (2,9 %) en NS5B. Q80K, pese a ser un polimorfismo muy frecuente en NS3 (41,2 % de las muestras), confiere mínima capacidad de resistencia frente a paritaprevir. Las variantes asociadas a resistencia en las posiciones de aminoácidos R155 y D168 de NS3 eran muy escasas (menos del 1 %) en el momento basal. En la serie de más de 200 muestras de genotipo 1b basal que se sometieron a análisis, las variantes asociadas a resistencia más frecuentemente observadas fueron Y93H (7,5 %) en NS5A, y C316N (17,0 %) y S556G (15 %) en NS5B. Teniendo en cuenta las bajas tasas de fracaso virológico que se observan con las pautas de tratamiento recomendadas para los sujetos infectados por VHC de genotipos 1a y 1b, la presencia de variantes en el momento basal parece tener poca influencia en la probabilidad de conseguir una RVS.

En ensayos clínicos

De los 2.510 sujetos infectados por el VHC de genotipo 1 que recibieron tratamiento basado en ombitasvir, paritaprevir y dasabuvir con o sin ribavirina (durante 8, 12 o 24 semanas) en ensayos clínicos de fase 2b y 3, un total de 74 sujetos (3 %) experimentaron fracaso virológico (principalmente, recidiva después del tratamiento). Las variantes surgidas con el tratamiento y su prevalencia en estas poblaciones de fracaso virológico se presentan en la Tabla 5. Entre los 67 sujetos infectados por el genotipo 1a, se observaron variantes de NS3 en 50 sujetos, variantes de NS5A en 46 sujetos, variantes de NS5B en 37 sujetos, y variantes surgidas con el tratamiento en las tres dianas farmacológicas en 30 sujetos. En los 7 sujetos infectados por el genotipo 1b, se observaron variantes de NS3 surgidas con el tratamiento en 4 sujetos, variantes de NS5A en 2 sujetos, y variantes de NS3 y NS5A en 1 sujeto. Ningún sujeto infectado por el genotipo 1b presentó variantes surgidas con el tratamiento en las tres dianas farmacológicas.

Tabla 5. Sustituciones de aminoácidos surgidas durante el tratamiento en el análisis de datos agrupados de Viekirax y dasabuvir, con y sin ribavirina, en ensayos clínicos de Fase 2b y Fase 3 (N=2.510)

Diana	Sustituciones de aminoácidos surgidas durante el tratamiento^a	Genotipo 1a N=67^b % (n)	Genotipo 1b N=7 % (n)
NS3	V55I ^c	6 (4)	--
	Y56H ^c	9 (6)	42,9 (3) ^d
	I132V ^c	6 (4)	--
	R155K	13,4 (9)	--
	D168A	6 (4)	--
	D168V	50,7 (34)	42,9 (3) ^d
	D168Y	7,5 (5)	--
	V36A ^c , V36M ^c , F43L ^c , D168H, E357K ^c	< 5 %	--
NS5A	M28T	20,9 (14)	--
	M28V ^c	9 (6)	--
	Q30R ^c	40,3 (27)	--
	Y93H		28,6 (2)
	H58D, H58P, Y93N	< 5 %	--
NS5B	A553T	6,1 (4)	--
	S556G	33,3 (22)	--
	C316Y, M414T, G554S, S556R, G558R, D559G, D559N, Y561H	< 5 %	--

a. Observado en al menos 2 sujetos con el mismo subtipo.

b. N=66 para la diana NS5B.

c. Las sustituciones se observaron en combinación con otras sustituciones emergentes en posición R155 o D168 de la NS3.

d. Observadas en combinación en sujetos infectados por el genotipo 1b.

e. Observadas en combinación en el 6 % (4/67) de los sujetos.

NOTA. Las variantes siguientes se seleccionaron en cultivos celulares pero no surgieron durante el tratamiento. Variantes de NS3: A156T en el genotipo 1a, y R155Q y D168H en el genotipo 1b; variantes de NS5A: Y93C/H en el genotipo 1a, y L31F/V o Y93H en combinación con L28M, L31F/V o P58S en el genotipo 1b; y variantes de NS5B: Y448H en el genotipo 1a, y M414T y Y448H en el genotipo 1b.

Persistencia de sustituciones asociadas con resistencia

La persistencia de sustituciones de aminoácidos que se asocian a resistencia frente a paritaprevir, ombitasvir y dasabuvir, en posición NS3, NS5A y NS5B, se ha evaluado en sujetos infectados por el genotipo 1a que participaron en ensayos de fase 2b. Las variantes V36A/M, R155K o D168V en NS3 surgidas durante el tratamiento con paritaprevir se observaron en 47 sujetos. Las variantes M28T, M28V o Q30R en NS5A surgidas durante el tratamiento con ombitasvir se observaron en 32 sujetos. Las variantes M414T, G554S, S556G, G558R o D559G/N en NS5B surgidas durante el tratamiento con dasabuvir se observaron en 34 sujetos.

Las variantes V36A/M y R155K de NS3 y las variantes M414T y S556G de NS5B seguían siendo detectables en la semana 48 después del tratamiento, momento en el que no se detectaban la variante D168V de NS3 y las restantes variantes de NS5B. Todas las variantes de NS5A surgidas con el tratamiento seguían siendo detectables en la semana 48 después del tratamiento. Debido a las elevadas tasas de RVS que se dan en el genotipo 1b, no fue posible establecer tendencias de persistencia de las variantes surgidas con el tratamiento en dicho genotipo.

El hecho de que no se detecten virus que contengan una sustitución asociada a resistencia no significa que el virus resistente no se encuentre presente a niveles clínicamente relevantes. Se desconoce la repercusión

que pueda tener a largo plazo para la administración de tratamientos futuros la aparición o persistencia de virus con sustituciones asociadas con resistencia frente a Viekirax y dasabuvir.

Resistencia cruzada

Es previsible la resistencia cruzada entre los inhibidores de la NS5A, los inhibidores de la proteasa NS3/4A y los inhibidores no nucleósidos de la NS5B, dentro de la clase. No se ha estudiado la influencia que pueda tener la experiencia de tratamiento previo con ombitasvir, paritaprevir o dasabuvir sobre la eficacia de otros inhibidores de la NS5A, de la proteasa NS3/4A o de la NS5B.

Eficacia y seguridad clínica

Estudios clínicos en sujetos con infección por el genotipo 1 del VHC

La eficacia y la seguridad de Viekirax en combinación con dasabuvir, con y sin ribavirina, se evaluó en siete ensayos clínicos de fase 3, incluidos dos ensayos en los que participaron exclusivamente pacientes con cirrosis (Child-Pugh A), en más de 2.360 sujetos con infección crónica por el VHC de genotipo 1, tal como se resume en la Tabla 6.

Tabla 6. Ensayos de fase 3, multinacionales y multicéntricos de Viekirax + dasabuvir con o sin ribavirina (RBV).

Ensayo	Número de sujetos tratados	Genotipo del VHC (GT)	Resumen del diseño del estudio
Sujetos sin tratamiento previo (naïve), sin cirrosis			
SAPPHIRE I	631	GT1	Grupo A: Viekirax y dasabuvir + RBV Grupo B: Placebo
PEARL III	419	GT1b	Grupo A: Viekirax y dasabuvir + RBV Grupo B: Viekirax y dasabuvir
PEARL IV	305	GT1a	Grupo A: Viekirax y dasabuvir + RBV Grupo B: Viekirax y dasabuvir
Sujetos tratados previamente con Peginterferón + Ribavirina, sin cirrosis			
SAPPHIRE II	394	GT1	Grupo A: Viekirax y dasabuvir + RBV Grupo B: Placebo
PEARL II (abierto)	179	GT1b	Grupo A: Viekirax y dasabuvir + RBV Grupo B: Viekirax y dasabuvir
Sujetos sin tratamiento previo (naïve) y tratados previamente con Peginterferón + Ribavirina, con cirrosis compensada			
TURQUOISE II (abierto)	380	GT1	Grupo A: Viekirax y dasabuvir + RBV (12 semanas) Grupo B: Viekirax y dasabuvir + RBV (24 semanas)
TURQUOISE III (abierto)	60	GT1b	Viekirax y dasabuvir (12 semanas)

En los siete ensayos, la dosis de Viekirax fue de 25 mg/150 mg/100 mg una vez al día, y la dosis de dasabuvir fue de 250 mg dos veces al día. En los sujetos que recibieron ribavirina, la dosis fue de 1.000 mg/día en los sujetos con peso inferior a 75 kg, y de 1.200 mg/día en los sujetos con peso igual o superior a 75 kg.

La respuesta virológica sostenida (RVS) era el criterio de valoración principal para determinar la tasa de curación del VHC en los estudios de fase 3, y se definió como "ARN del VHC incuantificable o indetectable 12 semanas después de finalizar el tratamiento (RVS12)". La duración del tratamiento se prefijó en cada ensayo y no dependía de los niveles de ARN del VHC que presentasen los pacientes (algoritmo no guiado por la respuesta). Los títulos plasmáticos de ARN del VHC se determinaron durante

los ensayos clínicos con la tecnología COBAS TaqMan de VHC (versión 2.0) para uso con el High Pure System. El límite inferior de cuantificación (LIC) era de 25 UI por ml.

Ensayos clínicos en adultos sin tratamiento previo (naïve)

SAPPHIRE-I – genotipo 1, sin tratamiento previo (naïve), sin cirrosis

Diseño: aleatorizado, multicéntrico, multinacional, doble ciego, controlado con placebo

Tratamiento: Viekirax y dasabuvir con ribavirina en función del peso corporal durante 12 semanas

Los sujetos tratados (N=631) tenían una mediana de edad de 52 años (intervalo: 18 a 70); 54,5 % eran varones; 5,4 % eran de raza negra; 15,2 % tenían antecedentes de depresión o trastorno bipolar; 79,1 % presentaban niveles basales de ARN del VHC de al menos 800.000 UI/ml; 15,4 % presentaban fibrosis portal (F2) y 8,7 % tenían fibrosis avanzada (F3); 67,7 % tenían infección por el genotipo 1a del VHC; 32,3 % tenían infección por el genotipo 1b del VHC.

Tabla 7. RVS12 de los sujetos infectados por el genotipo 1, sin tratamiento previo (naïve), del ensayo SAPPHIRE-I

Resultado del tratamiento	Viekirax y dasabuvir con RBV durante 12 semanas		
	n/N	%	IC del 95 %
RVS12 global	456/473	96,4	94,7; 98,1
Genotipo 1a del VHC	308/322	95,7	93,4; 97,9
Genotipo 1b del VHC	148/151	98,0	95,8; 100,0
Resultado en los sujetos sin RVS12			
FV durante el tratamiento ^a	1/473	0,2	
Recidiva	7/463	1,5	
Otros ^b	9/473	1,9	

a. Niveles confirmados de carga viral de VHC ≥ 25 UI/ml después de haber tenido carga viral de VHC < 25 UI/ml durante el tratamiento; como un incremento confirmado de $1 \log_{10}$ UI/ml del ARN del VHC sobre el nadir; o como niveles persistentes de carga viral de VHC ≥ 25 UI/ml después de al menos 6 semanas de tratamiento.

b. Otros incluye interrupción temprano del tratamiento que no se deba a fallo virológico y sin niveles conocidos de ARN del VHC en la ventana de RVS12.

Ningún sujeto con infección por el VHC de genotipo 1b tuvo fracaso virológico durante el tratamiento, y un sujeto con infección por el VHC de genotipo 1b experimentó recidiva.

PEARL-III – Genotipo 1b, sin tratamiento previo (naïve), sin cirrosis

Diseño: aleatorizado, multicéntrico, multinacional, doble ciego, controlado

Tratamiento: Viekirax y dasabuvir sin ribavirina o con ribavirina en función del peso corporal durante 12 semanas

Los sujetos tratados (N=419) tenían una mediana de edad de 50 años (intervalo: 19 a 70); 45,8 % eran varones; 4,8 % eran de raza negra; 9,3 % tenían antecedentes de depresión o trastorno bipolar; 73,3 % presentaban niveles basales de ARN del VHC de al menos 800.000 UI/ml; 20,3 % presentaban fibrosis portal (F2) y 10,0 % tenían fibrosis avanzada (F3).

Tabla 8. RVS12 de los sujetos infectados por el genotipo 1b, sin tratamiento previo (naïve), del ensayo PEARL III

Resultado del tratamiento	Viekirax y dasabuvir durante 12 semanas					
	Con RBV			Sin RBV		
	n/N	%	IC del 95 %	n/N	%	IC del 95 %
RVS12 global	209/210	99,5	98,6; 100,0	209/209	100,0	98,2; 100,0
Resultado en los sujetos sin RVS12						
FV durante el tratamiento	1/210	0,5		0/209	0	
Recidiva	0/210	0		0/209	0	
Otros	0/210	0		0/209	0	

PEARL-IV -- Genotipo 1a, sin tratamiento previo (naïve), sin cirrosis

Diseño: aleatorizado, multicéntrico, multinacional, doble ciego, controlado

Tratamiento: Viekirax y dasabuvir sin ribavirina o con ribavirina en función del peso corporal durante 12 semanas

Los sujetos tratados (N=305) tenían una mediana de edad de 54 años (intervalo: 19 a 70); 65,2 % eran varones; 11,8 % eran de raza negra; 20,7 % tenían antecedentes de depresión o trastorno bipolar; 86,6 % presentaban niveles basales de ARN del VHC de al menos 800.000 UI/ml; 18,4 % presentaban fibrosis portal (F2) y 17,7 % tenían fibrosis avanzada (F3).

Tabla 9. RVS12 de los sujetos infectados por el genotipo 1a, sin tratamiento previo (naïve), del ensayo PEARL IV

Resultado del tratamiento	Viekirax y dasabuvir durante 12 semanas					
	Con RBV			Sin RBV		
	n/N	%	IC del 95 %	n/N	%	IC del 95 %
RVS12 global	97/100	97,0	93,7; 100,0	185/205	90,2	86,2; 94,3
Resultado en los sujetos sin RVS12						
FV durante el tratamiento	1/100	1,0		6/205	2,9	
Recidiva	1/98	1,0		10/194	5,2	
Otros	1/100	1,0		4/205	2,0	

Ensayos clínicos en adultos tratados previamente con Peginterferón y con Ribavirina

SAPPHIRE-II – Genotipo 1, con experiencia a tratamiento previo con pegIFN+RBV, sin cirrosis

Diseño: aleatorizado, multicéntrico, multinacional, doble ciego, controlado con placebo

Tratamiento: Viekirax y dasabuvir con ribavirina en función del peso corporal durante 12 semanas

Los sujetos tratados (N=394) tenían una mediana de edad de 54 años (intervalo: 19 a 71); 49,0 % eran sujetos con respuesta nula previa a pegIFN/RBV; 21,8 % eran sujetos con respuesta parcial previa a pegIFN/RBV; y 29,2 % eran sujetos con recidiva a un tratamiento previo con pegIFN/RBV; 57,6 % eran varones; 8,1 % eran de raza negra; 20,6 % tenían antecedentes de depresión o trastorno bipolar; 87,1 % presentaban niveles basales de ARN del VHC de al menos 800.000 UI/ml; 17,8 % presentaban fibrosis portal (F2) y 14,5 % tenían fibrosis avanzada (F3); 58,4 % tenían infección por el genotipo 1a del VHC; 41,4 % tenían infección por el genotipo 1b del VHC.

Tabla 10. RVS12 de los sujetos infectados por el genotipo 1, tratados previamente con Peginterferón y con Ribavirina, del ensayo SAPPHERE-II

Resultado del tratamiento	Viekirax y dasabuvir con RBV durante 12 semanas		
	n/N	%	IC del 95 %
RVS12 global	286/297	96,3	94,1; 98,4
Genotipo 1a del VHC	166/173	96,0	93,0; 98,9
Sujeto con respuesta nula previa a pegIFN/RBV	83/87	95,4	91,0; 99,8
Sujeto con respuesta parcial previa a pegIFN/RBV	36/36	100	100,0; 100,0
Sujeto con recidiva previa durante un régimen de pegIFN/RBV	47/50	94,0	87,4; 100,0
Genotipo 1b del VHC	119/123	96,7	93,6; 99,9
Sujeto con respuesta nula previa a pegIFN/RBV	56/59	94,9	89,3; 100,0
Sujeto con respuesta parcial previa a pegIFN/RBV	28/28	100	100,0; 100,0
Sujeto con recidiva previa durante un régimen de pegIFN/RBV	35/36	97,2	91,9; 100,0
Resultado en los sujetos sin RVS12			
FV durante el tratamiento	0/297	0	
Recidiva	7/293	2,4	
Otros	4/297	1,3	

Ningún sujeto con infección por el VHC de genotipo 1b tuvo fracaso virológico durante el tratamiento, y 2 sujetos con infección por el VHC de genotipo 1b experimentaron recidiva.

PEARL-II – Genotipo 1b, con experiencia a tratamiento previo con pegIFN+RBV, sin cirrosis

Diseño: aleatorizado, multicéntrico, multinacional, abierto

Tratamiento: Viekirax y dasabuvir sin ribavirina o con ribavirina en función del peso corporal durante 12 semanas

Los sujetos tratados (N=179) tenían una mediana de edad de 57 años (intervalo: 26 a 70); 35,2 % eran sujetos con respuesta nula previa a pegIFN/RBV; 28,5 % eran sujetos con respuesta parcial previa a pegIFN/RBV; y 36,3 % eran sujetos con recidiva a tratamiento previo con pegIFN/RBV; 54,2 % eran varones; 3,9 % eran de raza negra; 12,8 % tenían antecedentes de depresión o trastorno bipolar; 87,7 % presentaban niveles basales de ARN del VHC de al menos 800.000 UI/ml; 17,9 % presentaban fibrosis portal (F2) y 14,0 % tenían fibrosis avanzada (F3).

Tabla 11. RVS12 de los sujetos infectados por el genotipo 1b, tratados previamente con Peginterferón y con Ribavirina, del ensayo PEARL II

Resultado del tratamiento	Viekirax y dasabuvir durante 12 semanas					
	Con RBV			Sin RBV		
	n/N	%	IC del 95 %	n/N	%	IC del 95 %
RVS12 global	86/88	97,7	94,6; 100,0	91/91	100	95,9; 100,0
Sujeto con respuesta nula previa a pegIFN/RBV	30/31	96,8	90,6; 100,0	32/32	100	89,3; 100,0
Sujeto con respuesta parcial previa a pegIFN/RBV	24/25	96,0	88,3; 100,0	26/26	100	87,1; 100,0
Sujeto con recidiva previa durante un régimen de pegIFN/RBV	32/32	100	89,3; 100,0	33/33	100	89,6; 100,0
Resultado en los sujetos sin RVS12						
FV durante el tratamiento	0/88	0		0/91	0	
Recidiva	0/88	0		0/91	0	
Otros	2/88	2,3		0/91	0	

Ensayo clínico en sujetos con cirrosis compensada

TURQUOISE-II – Sin tratamiento previo (naïve) o con experiencia a tratamiento previo con PegIFN + RBV con cirrosis compensada

Diseño: aleatorizado, multicéntrico, multinacional, abierto

Tratamiento: Viekirax y dasabuvir con ribavirina en función del peso corporal durante 12 ó 24 semanas

Los sujetos tratados (N=380) tenían una mediana de edad de 58 años (intervalo: 21 a 71); 42,1 % eran sujetos sin tratamiento previo (naïve); 36,1 % tenían respuesta nula previa a pegIFN/RBV; 8,2 % tenían respuesta parcial previa a pegIFN/RBV; y 13,7 % eran sujetos con recidiva a un tratamiento previo con pegIFN/RBV; 70,3 % eran varones; 3,2 % eran de raza negra; 14,7 % tenían recuentos de plaquetas inferiores a $90 \times 10^9/l$; 49,7 % tenían niveles de albúmina inferiores a 40 g/l; 86,1 % presentaban niveles basales de ARN del VHC de al menos 800.000 UI/ml; 24,7 % tenían antecedentes de depresión o trastorno bipolar; 68,7 % tenían infección por el VHC genotipo 1a; y 31,3 % presentaban infección por el VHC genotipo 1b.

Tabla 12. RVS12 de los sujetos infectados por el genotipo 1 con cirrosis y con experiencia de tratamiento previo y sin tratamiento previo (naïve) de pegIFN/RBV.

Resultado del tratamiento	Viekirax y dasabuvir con RBV					
	12 semanas			24 semanas		
	n/N	%	IC ^a	n/N	%	IC ^a
RVS12 global	191/208	91,8	87,6; 96,1	166/172	96,5	93,4; 99,6
Genotipo 1a del VHC	124/140	88,6	83,3; 93,8	115/121	95,0	91,2; 98,9
Sujetos sin tratamiento previo (naïve)	59/64	92,2		53/56	94,6	
Sujetos con respuesta nula previa a pegIFN/RBV	40/50	80,0		39/42	92,9	
Sujetos con respuesta parcial previa a pegIFN/RBV	11/11	100		10/10	100	
Sujetos con recidiva previa durante un régimen de pegIFN/RBV	14/15	93,3		13/13	100	
Genotipo 1b del VHC	67/68	98,5	95,7; 100	51/51	100	93,0; 100
Sujetos sin tratamiento previo (naïve)	22/22	100		18/18	100	
Sujetos con respuesta nula previa a pegIFN/RBV	25/25	100		20/20	100	
Sujetos con respuesta parcial previa a pegIFN/RBV	6/7	85,7		3/3	100	
Sujetos con recidiva previa durante un régimen de pegIFN/RBV	14/14	100		10/10	100	
Resultado en los sujetos sin RVS12						
FV durante el tratamiento	1/208	0,5		3/172	1,7	
Recidiva	12/203	5,9		1/164	0,6	
Otros	4/208	1,9		2/172	1,21	

a. Se aplican intervalos de confianza del 97,5 % a los criterios principales de valoración de la eficacia (tasa de RVS12 global); se aplican intervalos de confianza del 95 % a otros criterios de valoración de la eficacia (tasas de RVS12 en los sujetos infectados por los genotipos 1a y 1b).

En la Tabla 13 se presentan las tasas de recidiva en sujetos cirróticos con genotipo 1a por valores de laboratorio en el momento basal.

Tabla 13. TURQUOISE-II: Tasas de recidiva por valores de laboratorio en el momento basal tras 12 y 24 semanas de tratamiento en sujetos con infección genotipo 1a y cirrosis compensada

	Viekirax y dasabuvir con RBV grupo 12 semanas	Viekirax y dasabuvir con RBV grupo 24 semanas
Número de respondedores al finalizar el tratamiento	135	113
AFP* < 20 ng/ml, recuento de plaquetas $\geq 90 \times 10^9/l$ Y albúmina ≥ 35 g/l antes del tratamiento		
Sí (respecto de los tres parámetros antes mencionados)	1/87 (1 %)	0/68 (0 %)
No (respecto de cualquier parámetro antes mencionado)	10/48 (21 %)	1/45 (2 %)
*AFP= α -fetoproteína sérica		

En los sujetos con los tres valores de laboratorio en el momento basal favorables (AFP < 20 ng/ml, recuento de plaquetas $\geq 90 \times 10^9/l$ y albúmina ≥ 35 g/l), las tasas de recidiva fueron similares en sujetos tratados durante 12 o 24 semanas.

TURQUOISE-III- Sin tratamiento previo (naïve) o con experiencia a tratamiento previo con PegIFN + RBV con cirrosis compensada

Diseño: multicéntrico, multinacional, abierto

Tratamiento: Viekirax y dasabuvir sin ribavirina durante 12 semanas

60 pacientes fueron aleatorizados y tratados, y 60/60 (100%) alcanzaron RVS12. En la tabla de abajo se muestran las principales características.

Tabla 14. Principales características demográficas en el TURQUOISE-III

Características	N = 60
Edad (años), mediana (intervalo)	60,5 (26-78)
Sexo masculino, n (%)	37 (61)
Tratamiento previo contra el VHC	
Sin tratamiento previo (naïve), n (%)	27 (45)
Peg-IFN + RBV, n (%)	33 (55)
Albúmina basal, mediana g/L	40,0
< 35, n (%)	10 (17)
≥ 35, n (%)	50 (83)
Recuento plaquetario, mediana (x 10 ⁹ /L)	132,0
< 90, n (%)	13 (22)
≥ 90, n (%)	47 (78)

Análisis de los datos agrupados de los ensayos clínicos

Durabilidad de la respuesta

En total, 660 sujetos que participaron en ensayos clínicos de fase 2 y 3 tuvieron datos de ARN del VHC en los puntos de medición de RVS12 y RVS24. En estos sujetos, el valor predictivo positivo de la RVS12 sobre la RVS24 fue del 99,8 %.

Análisis conjunto de la eficacia

En los ensayos clínicos fase 3, 1.075 sujetos (incluidos 181 con cirrosis compensada) con infección por VHC de genotipo 1 recibieron la pauta de tratamiento recomendada (ver sección 4.2). En la tabla 15 se reflejan las tasas de RVS de estos sujetos.

En los sujetos que recibieron la pauta de tratamiento recomendada, la RVS global alcanzada fue del 97 % (de estos, 181 con cirrosis compensada, consiguieron una RVS del 97 %), mientras que el 0,5 % tuvieron un repunte virológico durante el tratamiento y el 1,2 % una recidiva después del tratamiento.

Tabla 15. Tasas de RVS12 obtenidas con las pautas de tratamiento recomendadas en función de la población de pacientes

	Genotipo 1b del VHC		Genotipo 1a del VHC	
	Sin cirrosis Viekirax y dasabuvir	Con cirrosis compensada Viekirax y dasabuvir	Sin cirrosis Viekirax y dasabuvir con RBV	Con cirrosis compensada Viekirax y dasabuvir con RBV
	12 semanas	12 semanas	12 semanas	24 semanas
Sin tratamiento previo (naïve)	100 % (210/210)	100 % (27/27)	96 % (403/420)	95 % (53/56)
Tratados previamente con pegIFN + RBV*	100 % (91/91)	100 % (33/33)	96 % (166/173)	95 % (62/65)
Recidiva previa	100 % (33/33)	100 % (3/3)	94 % (47/50)	100 % (13/13)
Respuesta parcial previa	100 % (26/26)	100 % (5/5)	100 % (36/36)	100 % (10/10)
Respuesta nula previa	100 % (32/32)	100 % (7/7)	95 % (83/87)	93 % (39/42)
Otros fallos pegIFN/RBV	0	100% (18/18) ⁺	0	0
TOTAL	100 % (301/301)	100 % (60/60)	96 % (569/593)	95 % (115/121)

+Otros fallos de pegIFN/RBV incluyen casos bien documentados de no respuesta, recidiva/repunte virológico u otro tipo de fallos a pegIFN.

También se evaluó Viekirax sin ribavirina y sin dasabuvir en sujetos infectados con genotipo 1b en los ensayos Fase 2 M13-393 (PEARL-I) y M12-536. El ensayo PEARL I se llevó a cabo en EE.UU. y en Europa, y el M12-536 en Japón. Los pacientes previamente tratados incluidos fueron principalmente no respondedores a pegIFN/RBV. Las dosis de ombitasvir, paritaprevir y ritonavir fueron de 25 mg, 150 mg, y 100 mg una vez al día en el ensayo PEARL-I, mientras que la dosis de paritaprevir fue de 100 mg o de 150 mg en el ensayo M12-536. La duración del tratamiento fue de 12 semanas para los pacientes sin tratamiento previo (naïve), de entre 12-24 semanas para los pacientes tratados previamente y de 24 semanas para los pacientes con cirrosis. En total, 107 de 113 sujetos sin cirrosis y 147 de 155 sujetos con cirrosis alcanzaron una RVS12 tras 12-24 semanas de tratamiento.

En el estudio de fase 2 M11-652 (AVIATOR), se evaluó el tratamiento de Viekirax con ribavirina y sin dasabuvir durante 12 semanas en sujetos con genotipo 1 sin tratamiento previo (naïve) y con experiencia previa a tratamiento, no cirróticos. Las dosis de paritaprevir fueron de 100 y de 200 mg, 25 mg de ombitasvir y la se dosificó ribavirina basado en el peso (1000 mg – 1200 mg / día). Un total de 72 de 79 sujetos sin tratamiento previo (naïve) (45 de 52 GT1a y 27 de 27 GT1b) y de 40 de 45 sujetos con experiencia previa a tratamiento (21 de 26 GT1a y 19 de 19 GT1b) lograron SVR12 después de 12 semanas de tratamiento.

Repercusión del ajuste de la dosis de ribavirina sobre la probabilidad de conseguir RVS

En los ensayos clínicos de fase 3, el 91,5 % de los sujetos no precisaron ajustes de la dosis de ribavirina durante el tratamiento. En el 8,5 % de sujetos que sí precisaron ajustes de la dosis de ribavirina durante el tratamiento, la tasa de RVS (98,5 %) fue equiparable a la conseguida por los sujetos que mantuvieron la dosis inicial de ribavirina durante todo el tratamiento.

TURQUOISE-I: Sin tratamiento previo (naïve) o con experiencia a tratamiento previo con PegIFN + RBV coinfectados con VIH-1, sin cirrosis o con cirrosis compensada

Diseño: aleatorizado, multicéntrico, multinacional, abierto

Tratamiento: Viekirax y dasabuvir con ribavirina en función del peso corporal durante 12 ó 24 semanas

Ver la sección 4.2. Los sujetos estaban siendo tratados para el VIH-1 con un régimen antiretroviral (TAR) estable que incluía atazanavir potenciado por ritonavir o raltegravir, administrado de forma conjunta con tenofovir y emtricitabina o lamivudina.

Los sujetos tratados (N = 63) tenían una edad promedio de 51 años (rango: entre 31 y 69); el 24 % de los sujetos eran de raza negra; el 19 % de los sujetos con cirrosis compensada; el 67 % de los sujetos no habían sido tratados previamente para el VHC; el 33 % de los sujetos había fracasado al tratamiento previo con pegIFN/RBV; el 89 % de los sujetos tenían infección por el VHC genotipo 1a.

Tabla 16. Tasas de RVS12 de los sujetos coinfectados por VIH-1 en TURQUOISE-I

Objetivo	Viekirax y dasabuvir con RBV	
	Brazo A 12 Semanas N = 31	Brazo B 24 Semanas N = 32
RVS12, n/N (%) [95 % IC]	29/31 (93,5) [79,3, 98,2]	29/32 (90,6) [75,8, 96,8]
Resultado en los sujetos sin RVS12		
FV durante el tratamiento	0	1
Recidiva	1	2 ^a
Otros	1	0

- a. Estos fallos virológicos aparecen como resultado de una reinfección basado en los análisis de los estándares y las muestras de fallo virológico.

En el estudio TURQUOISE-I los datos de RVS12 en sujetos coinfectados VIH-1/VHC fueron consistentes con los datos de RVS12 de los ensayos de Fase 3 de los sujetos mono infectados por VHC. 7 de los 7 pacientes con infección por genotipo 1b y 51 de los 56 pacientes con infección por genotipo 1a alcanzaron RVS12. 5 de los 6 sujetos de cada brazo con cirrosis compensada alcanzaron RVS12.

CORAL-I: Sin tratamiento previo (naïve) a tratamiento o con experiencia a tratamiento previo con PegIFN + RBV, al menos 12 meses después de trasplante de hígado

Diseño: aleatorizado, multicéntrico, multinacional, abierto

Tratamiento: Viekirax y dasabuvir con la dosis de ribavirina a criterio del investigador durante 24 semanas

El cálculo de la dosis de ribavirina se dejó a criterio del investigador. La mayoría de los pacientes recibió de 600 a 800 mg diarios como dosis inicial y la mayoría de pacientes también recibió de 600 a 800 mg/día al final del tratamiento.

Se reclutaron treinta y cuatro sujetos (29 infectados por VHC genotipo 1a y 5 infectados por VHC genotipo 1b) que no habían recibido tratamiento para la infección por el VHC después del trasplante y que tenían una puntuación METAVIR de la fibrosis de F2 o menos. 33 de los 34 sujetos (97,1 %) lograron RVS12 (96,6 % en sujetos con infección genotipo 1a y 100 % en pacientes con infección genotipo 1b). Un sujeto con infección por el VHC genotipo 1a experimentó una recidiva después del tratamiento.

Ensayo clínico en pacientes que reciben terapia de sustitución de opiáceos

En un ensayo clínico de fase 2, multicéntrico, abierto, de solo un brazo, 38 sujetos sin tratamiento previo (naïve) o que habían recibido tratamiento con pegIFN/RBV, no cirróticos con infección genotipo 1, que tomaban dosis estables de metadona (N = 19) o buprenorfina/naloxona (N = 19), recibieron 12 semanas de Viekirax y dasabuvir con ribavirina. Los sujetos tratados tenían una edad promedio de 51 años (rango: entre 26 y 64); el 65,8 % eran varones y el 5,3 % de raza negra. Una mayoría de los sujetos (86,8 %) tenía

niveles basales en ARN VHC de al menos 800.000 UI/mL y una mayoría de ellos (84,2 %) tenía infección de genotipo 1a; el 15,8 % tenía una fibrosis portal (F2) y el 5,3 % tenía fibrosis avanzada (F3); y el 94,7 % eran pacientes sin tratamiento previo (naïve) al tratamiento para el VHC.

En total, 37 (97,4 %) de los 38 sujetos logró RVS12. Ningún sujeto experimentó fracaso virológico al tratamiento o recidiva.

Ensayos clínicos en sujetos con infección crónica por el genotipo 4 del VHC

PEARL-I- genotipo 4, sin tratamiento previo (naïve) a tratamiento o con experiencia a tratamiento previo con PegIFN + RBV sin cirrosis

Diseño: aleatorizado, multicéntrico, multinacional, abierto

Tratamiento: sin tratamiento previo (naïve): Viekirax sin ribavirina o con ribavirina en función del peso corporal durante 12 semanas; experiencia previa con PegIFN + RBV: Viekirax con ribavirina en función del peso corporal durante 12 semanas

Los sujetos (N=135) tenían una mediana de edad de 51 años (intervalo: de 19 a 70); 63,7 % eran pacientes sin tratamiento previo (naïve), 17,0 % eran no respondedores al tratamiento previo PegIFN/RBV, 6,7 % eran respondedores parciales al tratamiento previo PegIFN/RBV, 12,6 % eran sujetos con recidiva a tratamiento previo con pegIFN/RBV, 65,2 % eran varones; 8,9 % eran de raza negra; 69,6 % presentaban niveles basales de ARN del VHC de al menos 800.000 UI/ml; 6,7 % tenían fibrosis avanzada (F3).

Tabla 17. RVS12 de los sujetos con infección por el genotipo 4, sin tratamiento previo (naïve) o con experiencia de tratamiento previo con PegIFN/RBV, del ensayo PEARL- I

Resultado del tratamiento	Ombitasvir + paritaprevir + ritonavir* durante 12 semanas					
	sin tratamiento previo (naïve)		sin tratamiento previo (naïve)		Tratados previamente con pegIFN + RBV	
	Con RBV		Sin RBV		Con RBV	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%
RVS12 global	42/42	100 %	40/44	90,9 %	49/49	100 %
Resultado en los sujetos sin RVS12						
FV durante el tratamiento	0/42	0	1/44	2,3 %	0/49	0
Recidiva	0/42	0	2/44	4,5 %	0/49	0
Otros	0/42	0	1/44	2,3 %	0/49	0

* Ombitasvir comprimidos, paritaprevir comprimidos y ritonavir cápsulas, administrados por separado.

AGATA-I – Sin tratamiento previo (naïve) o con experiencia a tratamiento previo con PegIFN + RBV o naïve con cirrosis compensada

Diseño: aleatorizado, multicéntrico, multinacional, abierto

Tratamiento: Viekirax con ribavirina en función del peso corporal durante 12 ó 16 semanas

Los sujetos tenían una mediana de edad de 56 años (intervalo: de 32 a 81); 50 % eran pacientes sin tratamiento previo (naïve), 28 % eran no respondedores al tratamiento previo PegIFN/RBV, 10 % eran respondedores parciales al tratamiento previo PegIFN/RBV, 13% eran sujetos con recidiva a un tratamiento previo con pegIFN/RBV, 70% eran varones; 17% eran de raza negra; 73% presentaban niveles basales de ARN del VHC de al menos 800.000 UI/ml; 17 % tenían un recuento plaquetario de menos de $90 \times 10^9 /L$; y un 4% tenían albúmina menor a 3.5 mg/dL.

Table 18. RVS12 de los sujetos con infección por el genotipo 4 deVHC con cirrosis compensada

	Ombitasvir + Paritaprevir + Ritonavir con RBV	
	12 Weeks	16 Weeks
RVS12 % (n/N)	97% (57/59)	98% (60/61)
Resultado en los sujetos sin RVS12		
Fallo virológico durante el tratamiento	2 (1/59)	0 (0/61)
Recidiva después del tratamiento	0 (0/57)	0 (0/59)
Otros	2 (1/59)	2 (1/61)

Población pediátrica

La Agencia Europea del Medicamento ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los estudios realizados con Viekirax en una o más grupos de la población pediátrica para el tratamiento de la hepatitis C crónica (ver sección 4.2 para más información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se han evaluado las propiedades farmacocinéticas de la combinación de Viekirax y dasabuvir en adultos sanos y en sujetos con hepatitis C crónica. En la tabla 19 se reflejan las medias de $C_{m\acute{a}x}$ y AUC alcanzadas después de administrar varias dosis de Viekirax 25 mg/150 mg/100 mg una vez al día con 250 mg dasabuvir dos veces al día, acompañadas de alimentos, a voluntarios sanos.

Tabla 19. Medias geométricas de $C_{m\acute{a}x}$ y AUC alcanzadas después de administrar varias dosis de Viekirax 150 mg/100 mg/25 mg una vez al día y 250 mg de dasabuvir dos veces al día, acompañadas de alimentos, a voluntarios sanos.

	$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml) (%CV)	AUC (ng*h/ml) (%CV)
Ombitasvir	127 (31)	1.420 (36)
paritaprevir	1.470 (87)	6.990 (96)
Ritonavir	1.600 (40)	9.470 (41)

Absorción

Después de la administración oral, dasabuvir, ombitasvir, paritaprevir y ritonavir se absorbieron con una media de $T_{m\acute{a}x}$ de 4 a 5 horas aproximadamente. Mientras que las exposiciones a dasabuvir y ombitasvir aumentan de manera proporcional a la dosis, las exposiciones a paritaprevir y ritonavir siguieron un aumento mayor que el proporcional a la dosis. La acumulación es mínima con dasabuvir y ombitasvir, y del orden de 1,5 a 2 veces con ritonavir y paritaprevir. El estado estacionario en el caso de la combinación se consigue después de aproximadamente 12 días de administración.

La biodisponibilidad absoluta de ombitasvir y paritaprevir fue aproximadamente del 50 % cuando se administró como Viekirax con comida.

Efecto de paritaprevir/ritonavir en ombitasvir y dasabuvir

En presencia de paritaprevir/ritonavir, la exposición a dasabuvir disminuyó aproximadamente entre un 50 % y 60 % mientras que la exposición a ombitasvir aumentó en 31-47 %.

Efecto de ombitasvir en paritaprevir/ritonavir y dasabuvir

En presencia de ombitasvir, la exposición a paritaprevir se vio afectada mínimamente (del 5 % al 27 %) mientras que la exposición a dasabuvir aumenta en aproximadamente un 30 %.

Efecto de dasabuvir en paritaprevir/ritonavir y ombitasvir

En presencia de dasabuvir, la exposición a paritaprevir aumentó del 50 al 65 %, mientras que no hubo cambios en las exposiciones ombitasvir.

Efectos de los alimentos

Ombitasvir, paritaprevir y ritonavir se deben administrar acompañados de alimentos. Todos los ensayos clínicos de ombitasvir, paritaprevir y ritonavir se han realizado con la administración de alimentos.

La ingesta de alimentos aumenta la exposición (AUC) a ombitasvir, paritaprevir y ritonavir en un 82 %, 211 % y 49 %, respectivamente, en comparación con la toma en ayunas. El aumento de la exposición fue similar independientemente del tipo de alimento (p. ej., contenido en grasas abundante o moderado) y del contenido calórico (aprox. 600 kcal o aprox. 1.000 kcal). Para maximizar la absorción, Viekirax se debe ingerir acompañado de alimentos, sin tener en cuenta el contenido en grasas ni el aporte calórico.

Distribución

Ombitasvir, paritaprevir y ritonavir presentan una elevada afinidad por las proteínas plasmáticas. La unión a proteínas plasmáticas no se ve alterada significativamente en pacientes con insuficiencia renal o hepática. El cociente de distribución de concentraciones en sangre/plasma en humanos es de 0,6 a 0,8, lo que indica que ombitasvir y paritaprevir se distribuyen preferentemente en el compartimento plasmático de la sangre total. Ombitasvir se une en aproximadamente el 99,9 % a las proteínas del plasma humano. Paritaprevir se une en aproximadamente el 97 – 98,6 % a las proteínas del plasma humano. Ritonavir se une en más del 99 % a las proteínas del plasma humano.

Los datos in vitro indican que paritaprevir es sustrato de las proteínas transportadoras hepáticas, OATP1B1 y OATP1B3.

Biotransformación

Ombitasvir

Ombitasvir se metaboliza por hidrólisis de amidas seguida de metabolismo oxidativo. Tras una dosis única de 25 mg de ¹⁴C-ombitasvir administrada en solitario, el fármaco original inalterado representaba el 8,9 % de la radiactividad total en el plasma humano. Se identificaron en total 13 metabolitos en el plasma humano. No parece probable que estos metabolitos tengan actividad antiviral ni actividad farmacológica fuera del sitio objetivo de acción.

Paritaprevir

Paritaprevir es metabolizado principalmente por la enzima CYP3A4 y, en menor medida, por la CYP3A5. Tras la administración de una dosis oral única de 200 mg/100 mg de ¹⁴C-paritaprevir/ritonavir en humanos, el fármaco original era el principal componente en sangre circulante, representando aproximadamente el 90 % de la radiactividad plasmática. Se han identificado al menos 5 metabolitos menores de paritaprevir en la sangre circulante, que representan aproximadamente el 10 % de la radiactividad plasmática. No se espera que estos metabolitos tengan actividad antiviral.

Ritonavir

Ritonavir es metabolizado principalmente por la enzima CYP3A y, en menor medida, por la CYP2D6. Tras una dosis única de 600 mg de ¹⁴C-ritonavir en solución oral administrada en humanos, casi toda la radiactividad plasmática era atribuible al fármaco original inalterado.

Eliminación

Ombitasvir

La semivida plasmática de ombitasvir tras una dosis de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir, fue de aproximadamente 21 a 25 horas. Después de una dosis única de 25 mg de ¹⁴C-ombitasvir, aproximadamente el 90 % de la radiactividad fue recuperado en heces y el 2 % en orina. El fármaco no modificado representó el 88 % de la radiactividad total recuperado en las heces, indicando que la excreción biliar es la vía de eliminación principal para ombitasvir.

Paritaprevir

Tras la administración de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir, la semivida plasmática media de paritaprevir es de alrededor de 5,5 horas. Después de una dosis de 200 mg de ¹⁴C-paritaprevir con 100 mg de ritonavir, aproximadamente el 88 % de la radiactividad se recuperaba en las heces, siendo limitada (aprox. 8,8 %) la radiactividad en la orina. El metabolismo así como la excreción biliar del medicamento principal contribuyen a la eliminación de paritaprevir.

Ritonavir

Tras la administración de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, la semivida plasmática media de ritonavir es de alrededor de 4 horas. Después de una dosis de 600 mg de ¹⁴C-ritonavir en solución oral, el 86,4 % de la radiactividad se recuperaba en las heces, y el 11,3 % de la dosis se excretaba con la orina.

Datos de interacción *in vitro*

Ombitasvir y paritaprevir no inhiben a los transportadores de aniones orgánicos (OAT1) *in vivo* y no se espera que inhiban a los transportadores de cationes orgánicos (OCT1 y OCT2), de aniones orgánicos (OAT3) y las proteínas de extrusión toxinas y multifármacos (MATE1 y MATE2K) a concentraciones clínicamente relevantes. Ritonavir no inhibe OAT1 y no se espera que inhiba OCT2, OAT3, MATE1 y MATE2K a concentraciones clínicamente relevantes.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

Basándose en el análisis farmacocinético poblacional de los datos de los estudios clínicos de fase 3, un aumento o disminución de 10 años de edad respecto a los 54 años (edad mediana en los estudios de fase 3) resultaría en aproximadamente un 10% de cambio en las exposiciones a ombitasvir y $\leq 20\%$ de cambio en las exposiciones a paritaprevir. No hay información farmacocinética en pacientes >75 años.

Sexo y peso corporal

Basándose en el análisis farmacocinético poblacional de los datos de los estudios clínicos de fase 3, las mujeres sujetas tendrían exposiciones a ombitasvir, paritaprevir y ritonavir mayores en aproximadamente un 55%, 100% y 15 % respectivamente. Sin embargo, no se requiere ningún ajuste de la dosis basada en el sexo. Un cambio de 10 kg en el peso corporal respecto a 76 kg (peso mediano en los estudios de fase 3)

resultaría en aproximadamente un 10% de cambio en las exposiciones a ombitasvir pero ningún cambio en las exposiciones a paritaprevir. EL peso corporal no es un buen predictor de las exposiciones a ritonavir.

Raza u origen étnico

Basándose en el análisis farmacocinético poblacional de los datos de los estudios clínicos de fase 3, los sujetos asiáticos tuvieron exposiciones a ombitasvir de 18% a 21% mayores y exposiciones a paritaprevir de 37% a 39% mayores que los no asiáticos.

Insuficiencia renal

Las variaciones de la exposición a ombitasvir, paritaprevir, dasabuvir y ritonavir en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave no se consideran clínicamente significativas. Los datos limitados de pacientes con enfermedad renal en etapa terminal no indican, en este grupo de pacientes, cambios clínicamente significativos en la exposición. No se requiere ajustar la dosis de Viekirax con y sin dasabuvir en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave ni en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal sometidos a diálisis (ver sección 4.2).

Se ha evaluado la farmacocinética de la combinación de 25 mg de ombitasvir, 150 mg de paritaprevir y 100 mg de ritonavir, con o sin 400 mg de dasabuvir, en sujetos con insuficiencia renal leve (CrCl: 60 a 89 ml/min), moderada (CrCl: 30 a 59 ml/min) y grave (CrCl: 15 a 29 ml/min).

Después de la administración de Viekirax y dasabuvir

En comparación con los sujetos con una función renal normal, las exposiciones a ombitasvir fueron comparables en los sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave. En comparación con los sujetos con función renal normal, los valores $C_{m\acute{a}x}$ de paritaprevir fueron comparables, pero los valores AUC fueron un 19 %, 33 % y 45 % superiores en la insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas de ritonavir se incrementaron cuando se deterioró la función renal: los valores $C_{m\acute{a}x}$ y AUC fueron de 26 % a un 42 % superiores, de un 48 % a un 80 % superiores y de un 66 % a un 114 % superiores en sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente.

Después de la administración de Viekirax

Tras la administración de Viekirax, los cambios en las exposiciones a ombitasvir, paritaprevir y ritonavir en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o intensa fueron similares a las observadas después de administrar Viekirax con dasabuvir, y no se consideran clínicamente relevantes.

Insuficiencia hepática

Después de la administración de Viekirax y dasabuvir

Se evaluó la farmacocinética de la combinación de 400 mg de dasabuvir con 25 mg de ombitasvir, 200 mg de paritaprevir y 100 mg de ritonavir en sujetos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A), moderada (Child-Pugh B) y grave (Child-Pugh C).

En los sujetos con insuficiencia hepática leve, las medias de $C_{m\acute{a}x}$ y AUC de paritaprevir, ritonavir y ombitasvir disminuyeron del orden del 29 % al 48 %, del 34 % al 38 % y hasta un 8 %, respectivamente en comparación con los sujetos con función hepática normal.

En los sujetos con insuficiencia hepática moderada, las medias de $C_{m\acute{a}x}$ y AUC de ombitasvir y ritonavir disminuyeron del 29 % al 30 % y del 30 al 33 %, respectivamente; las medias de $C_{m\acute{a}x}$ y AUC de

paritaprevir fueron del 26 % al 62 % más elevadas en comparación con los sujetos con función hepática normal (ver las secciones 4.2, 4.4 y 4.8).

En los sujetos con insuficiencia hepática grave, las medias de $C_{\text{máx}}$ y AUC de paritaprevir y dasabuvir aumentaron entre 3,2 y 9,5 veces; la media de $C_{\text{máx}}$ de ritonavir fue un 35 % más baja y los valores de AUC un 13 % más elevados; y las medias de $C_{\text{máx}}$ y AUC de ombitasvir disminuyeron un 68 % y un 54 %, respectivamente, en comparación con los sujetos con función hepática normal. Por consiguiente, no se debe administrar Viekirax a los pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.2 y 4.4).

Después de la administración de Viekirax

No se ha evaluado la farmacocinética de la combinación de 25 mg de ombitasvir, 200 mg de paritaprevir y 100 mg de ritonavir en sujetos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A), moderada (Child-Pugh B) y grave (Child-Pugh C). Los resultados de la evaluación farmacocinética de la combinación de 25 mg de ombitasvir, 200 mg de paritaprevir y 100 mg de ritonavir con 400 mg de dasabuvir se pueden extrapolar a la combinación de 25 mg de ombitasvir, 200 mg de paritaprevir y 100 mg de ritonavir.

Población pediátrica

No se ha establecido la farmacocinética de Viekirax en los pacientes pediátricos (ver sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Ombitasvir

Ombitasvir y sus principales metabolitos inactivos en humanos (M29 y M36) resultaron no genotóxicos en una batería de ensayos *in vitro* o *in vivo*, entre ellos ensayos de mutagénesis bacteriana, de anomalías cromosómicas en linfocitos de sangre periférica humana y de micronúcleos en ratas *in vivo*.

Ombitasvir resultó no carcinogénico en un estudio de 6 meses con ratones transgénicos, ni siquiera a la dosis más alta investigada (150 g/kg/día), que produjo valores de AUC de ombitasvir unas 26 veces superiores a los detectados en sujetos humanos después de administrar la dosis clínica recomendada de 25 mg.

Así mismo, ombitasvir no resultó carcinogénico en un estudio de 2 años en ratas, hasta la dosis más alta investigada (30 mg/kg/día), que produjo exposiciones a ombitasvir unas 16 veces superiores a las detectadas en humanos a la dosis recomendada de 25 mg.

Se han observado malformaciones en conejos a las máximas exposiciones posibles de ombitasvir 4 veces superiores a la exposición AUC con la dosis clínica recomendada. Las malformaciones, con una incidencia baja, se observaron fundamentalmente en los ojos (microftalmia) y los dientes (ausencia de incisivos). En ratones, se observó un incremento de la incidencia de párpado abierto en fetos de madres tratadas con ombitasvir; sin embargo, su relación con el tratamiento con ombitasvir no está clara. Los principales metabolitos humanos inactivos de ombitasvir no resultaron teratogénicos en ratones a niveles de aproximadamente 26 veces la exposición humana a la dosis clínica recomendada. Cuando se evaluó en ratones, Ombitasvir no tuvo efecto sobre la fertilidad.

La forma inalterada de ombitasvir fue el principal componente detectado en la leche de las ratas lactantes, sin que se observasen efectos en las crías. Los metabolitos de ombitasvir atraviesan mínimamente la placenta en las ratas gestantes.

Paritaprevir/ritonavir

Paritaprevir resultó positivo en un ensayo *in vitro* de anomalías cromosómicas humanas. paritaprevir resultó negativo en un ensayo de mutación bacteriana, así como en dos ensayos de toxicología genética *in vivo* (de micronúcelos en médula ósea de rata y análisis Comet en hígado de rata).

La combinación paritaprevir/ritonavir resultó no carcinogénica en un estudio de 6 meses con ratones transgénicos, ni siquiera a la dosis más alta investigada (300 mg/30 mg/kg/día), que produjo valores de AUC de paritaprevir unas 38 veces superiores a los detectados en sujetos humanos después de administrar la dosis recomendada de 150 mg. Igualmente, la combinación paritaprevir/ritonavir resultó no carcinogénica en un estudio de 2 años con ratas, hasta la dosis más alta investigada (300 mg/30 mg/kg/día), que produjo valores de AUC de paritaprevir unas 8 veces superiores a los detectados en sujetos humanos después de administrar la dosis de 150 mg.

Paritaprevir/ritonavir han mostrado malformaciones (párpados abiertos) con baja incidencia en ratones a exposiciones 32/8 veces superiores que la exposición en humanos a la dosis clínica recomendada. Paritaprevir/ritonavir no tuvieron efecto sobre la viabilidad embrionofetal ni la fertilidad cuando se evaluaron en ratas a exposiciones de 2 a 8 veces superiores que la exposición en humanos a la dosis clínica recomendada.

Paritaprevir y el producto de su hidrólisis M13 fueron los principales compuestos detectados en la leche de las ratas lactantes, sin que se observasen efectos en las crías. Los metabolitos de paritaprevir atraviesan mínimamente la placenta en las ratas gestantes.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Copovidona
Vitamina E polietilenglicol succinato
Propilenglicol monolaurato
Sorbitán monolaurato
Sílice coloidal anhidra (E551)
Estearilfumarato de sodio

Recubrimiento pelicular

Alcohol polivinílico (E1203)
Polietilenglicol 3350
Talco (E553b)
Dióxido de titanio (E171)
Óxido de hierro rojo (E172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envases con blíster de PVC/PE/PCTFE y aluminio.

Contiene 56 comprimidos (envase múltiple que contiene 4 estuches con 14 comprimidos cada uno).

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie Ltd.
Maidenhead
SL6 4UB
Reino Unido

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/982/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 15/Enero/2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento se encuentra disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
ALEMANIA

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes Periódicos de Seguridad (IPS)**

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización. Posteriormente, el titular de la autorización de comercialización presentará informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107 ter, párrafo 7, de la Directiva 2001/83/CE y publicados en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de Gestión de Riesgos (PGR)**

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.

Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Con el fin de evaluar la reaparición del carcinoma hepatocelular asociado con Viekirax, el TAC realizará y presentará los resultados de un estudio prospectivo de seguridad, utilizando datos obtenidos de una cohorte de un grupo de pacientes bien definido, sobre la base de un protocolo acordado. El informe final del estudio se presentará:	2T 2021

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Envase exterior múltiple, que contiene 56 (4 envases de 14) comprimidos recubiertos con película. - incluye blue-box

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg, comprimidos recubiertos con película.
ombitasvir / paritaprevir / ritonavir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 12,5 mg de ombitasvir, 75 mg de paritaprevir y 50 mg de ritonavir.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Envase múltiple: 56 (4 envases de 14) comprimidos recubiertos con película.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.
Tomar **dos** comprimidos por la mañana.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie Ltd.
Maidenhead
SL6 4UB
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/982/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

viekirax

17. IDENTIFICADOR ÚNICO –CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN LEGIBLE AL OJO HUMANO

PC:
NS:

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

Envases interiores del envase múltiple que contienen 14 comprimidos recubiertos con película – sin blue-box

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg, comprimidos recubiertos con película.
ombitasvir / paritaprevir/ ritonavir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 12,5 mg de ombitasvir, 75 mg de paritaprevir y 50 mg de ritonavir.

3 LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

14 comprimidos recubiertos con película
Subunidad de un envase múltiple, no se puede vender por separado.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.
Tomar **dos** comprimidos por la mañana.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie Ltd.
Maidenhead
SL6 4UB
Reino Unido

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/982/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

viekirax

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS BLÍSTER

BLÍSTER

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Viekirax 12,5 mg/ 75 mg/ 50 mg comprimidos
ombitasvir / paritaprevir / ritonavir

2. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie Ltd.

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Viekirax 12,5 mg/75 mg/50 mg comprimidos recubiertos con película. ombitasvir/paritaprevir/ritonavir

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Viekirax y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Viekirax
3. Cómo tomar Viekirax
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Viekirax
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Viekirax y para qué se utiliza

Viekirax es un medicamento antiviral empleado para tratar a adultos con hepatitis C (enfermedad infecciosa que afecta al hígado, provocada por el virus de la hepatitis C) crónica (largo plazo). Contiene los principios activos ombitasvir, paritaprevir y ritonavir.

La acción combinada de los tres principios activos logra que el virus de la hepatitis C deje de multiplicarse y de infectar nuevas células, eliminando así el virus de la sangre después un periodo de tiempo.

Ombitasvir y paritaprevir bloquean dos proteínas fundamentales para que el virus pueda multiplicarse. Ritonavir actúa como 'potenciador' prolongando la acción de paritaprevir en el organismo.

Los comprimidos de Viekirax se toman con otros medicamentos antivirales como dasabuvir y ribavirina. Su médico le indicará qué medicamentos debe tomar con Viekirax.

Es muy importante que lea también los prospectos de los otros medicamentos antivirales que toma con Viekirax. Si tiene cualquier duda sobre estos medicamentos, consulte a su médico o farmacéutico.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Viekirax

No tome Viekirax:

- Si es alérgico a ombitasvir, paritaprevir, ritonavir o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si tiene problemas hepáticos graves distintos de la hepatitis C.
- Si está tomando alguno de los medicamentos que aparecen en la tabla siguiente. Podría experimentar efectos graves o potencialmente mortales si toma Viekirax con alguno de estos medicamentos. Estos

medicamentos pueden influir en la actividad de Viekirax, y Viekirax puede influir en la actividad de estos medicamentos.

Medicamentos que no debe tomar con Viekirax	
Medicamento o principio activo	Indicación del medicamento
alfuzosina	para tratar el aumento de tamaño de la próstata
amiodarona, dronedarona	utilizada para corregir arritmias
astemizol, terfenadina	para tratar los síntomas de la alergia. Estos medicamentos se pueden vender sin receta médica
atorvastatina, lovastatina, simvastatina	para reducir el colesterol en sangre
carbamazepina, fenitoína, fenobarbital	para tratar la epilepsia
cisaprida	para aliviar determinados problemas estomacales
claritromicina, ácido fusídico, rifampicina, telitromicina	para tratar las infecciones bacterianas
colchicina en pacientes que tienen problemas graves de hígado o riñones	para tratar la enfermedad de la gota
conivaptán	para conseguir niveles de sodio normales en la sangre
efavirenz, etravirina, lopinavir/ritonavir, saquinavir, tipranavir, nevirapina, indinavir, cobicistat	para tratar la infección por el VIH
enzalutamida	para tratar el cáncer de próstata
ergotamina, dihidroergotamina	para tratar los dolores de cabeza de la migraña
ergonovina, metilergometrina	utilizado en el parto
medicamentos que contengan etinilestradiol como la mayoría de las píldoras anticonceptivas y anillos vaginales de uso anticonceptivo	para prevenir el embarazo
itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol	para tratar infecciones por hongos
midazolam, triazolam (por vía oral)	para la ansiedad o los trastornos del sueño
mitotane	para tratar síntomas de tumores malignos de las glándulas suprarrenales
pimozida, lurasidona	para la esquizofrenia
quetiapina	para tratar la esquizofrenia, el trastorno bipolar y el trastorno depresivo grave
quinidina	para tratar un ritmo del corazón anormal o para tratar la malaria
ranolazina	para la angina de pecho crónica (dolor en el pecho)
salmeterol	para el asma
sildenafil	para tratar la “hipertensión arterial pulmonar”, una enfermedad del corazón y los pulmones
hierba de San Juan (<i>hypericum perforatum</i>)	medicamento a base de plantas que se usa para aliviar la ansiedad y la depresión leve. Este medicamento se vende sin receta médica
ticagrelor	detiene la formación de coágulos

Si se encuentra en alguna de estas situaciones no tome Viekirax. Si no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Viekirax.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Viekirax si:

- padece alguna enfermedad hepática distinta de la hepatitis C
- **padece o ha padecido con anterioridad una infección causada por el virus de la hepatitis B, ya que tal vez su médico quiera controlarle más estrechamente.**

Cuando tome Viekirax junto con dasabuvir, informe a su médico si experimenta cualquiera de los siguientes síntomas ya que pueden ser un signo de empeoramiento de los problemas hepáticos:

- Sufre náuseas, vómitos o pierde el apetito
- Nota una coloración amarillenta en la piel o los ojos
- Su orina es más oscura de lo normal
- Confusión
- Si siente hinchazón en la zona del estómago

Si alguna de las situaciones anteriores se aplica en su caso (o si tiene dudas), hable con su médico o farmacéutico antes de tomar Viekirax.

Análisis de sangre

Su médico le realizará análisis de sangre antes, durante y después del tratamiento con Viekirax. Esto permitirá a su médico:

- Decidir qué otros medicamentos debe tomar con Viekirax y durante cuánto tiempo.
- Confirmar si el tratamiento ha funcionado y si ya no tiene el virus de la hepatitis C.
- Vigilar los efectos adversos de Viekirax o de los otros antivirales que el médico le indicó tomar con Viekirax (como “dasabuvir” y “ribavirina”).

Niños y adolescentes

No administre este medicamento a niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No se ha estudiado todavía el uso de Viekirax en niños y adolescentes.

Uso de Viekirax con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o antes de tomar otros medicamentos.

Hay algunos medicamentos que **no debe tomar** con Viekirax (ver la tabla anterior, "Medicamentos que no debe tomar con Viekirax").

Antes de empezar a tomar Viekirax, **informe a su médico o farmacéutico** si está tomando alguno de los medicamentos de la tabla siguiente. Es posible que el médico tenga que cambiarle la dosis. Informe también a su médico o farmacéutico antes de tomar Viekirax si está tomando anticonceptivos hormonales. Ver sección sobre anticoncepción más abajo.

Medicamentos cuyo uso debe consultar con el médico antes de empezar a tomar Viekirax	
Medicamento o principio activo	Indicación del medicamento
alprazolam, diazepam	para tratar la ansiedad, los ataques de pánico y los trastornos del sueño
ciclosporina, tacrolimus	para suprimir el sistema inmunitario
ciclobenzaprina, carisoprodol	para espasmos musculares
colchicina para pacientes cuyos análisis de la función renal y hepática son normales	para tratar ataques de la gota o fiebre mediterránea familiar
digoxina, amlodipino, nifedipino, valsartán, diltiazem, verapamilo, candesartán, losartán	para tratar los problemas del corazón o tensión arterial alta
furosemida	para evitar la acumulación de líquido en el organismo
hidrocodona	para el dolor
levotiroxina	para tratar problemas de tiroides
rilpivirina, darunavir, atazanavir	para tratar la infección por el VIH
omeprazol, lansoprazol, esomeprazol	para tratar las úlceras de estómago y otros trastornos digestivos
imatinib	para tratar algunos tipos de cáncer de la sangre
fluvastatina, pitavastatina, pravastatina, rosuvastatina	para reducir el colesterol en la sangre
dabigatrán	para diluir la sangre
fexofenadina	para tratar la alergia al polen
s-mefenitoina	para tratar la epilepsia
sulfasalacina	para tratar la enfermedad inflamatoria intestinal
repaglinidina	para reducir el azúcar en la sangre
eritromicina	para tratar infecciones bacterianas
esteroides o corticosteroides (como fluticasona)	para tratar enfermedades muy diversas, entre ellas alergias y trastornos graves
tradozona	para tratar la ansiedad y la depresión
warfarina y otros medicamentos similares denominados antagonistas de la vitamina K*	para diluir la sangre

* Su médico podría considerar aumentar la frecuencia de sus análisis de sangre para comprobar su coagulación sanguínea.

Si alguna de las situaciones anteriores se aplica en su caso (o si tiene dudas), hable con su médico o farmacéutico antes de tomar Viekirax.

Embarazo y anticoncepción

Se desconocen los efectos del uso de Viekirax durante el embarazo. No se debe usar Viekirax durante el embarazo o en mujeres en edad fértil que no estén usando medidas eficaces de anticoncepción.

- Usted y su pareja deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento. No se pueden utilizar anticonceptivos que contengan etinilestradiol con Viekirax. Pregunte a su médico sobre el mejor método anticonceptivo para usted.

Se debe tener especial precaución si está tomando Viekirax con ribavirina. La ribavirina puede causar defectos congénitos graves. La ribavirina puede permanecer durante mucho tiempo en su cuerpo después

de interrumpir su uso, por lo tanto es necesario usar un método eficaz de anticoncepción tanto durante el tratamiento como algún tiempo después.

- Existe un riesgo de malformaciones en el feto cuando se administra ribavirina a una paciente que se queda embarazada.
- También hay un riesgo de malformaciones en el feto cuando un hombre está tomando ribavirina y su pareja se queda embarazada.
- Lea atentamente la sección “Anticoncepción” del prospecto de ribavirina. Es importante que ambos, hombre y mujer, lean la información.
- Si usted o su pareja se queda embarazada durante el tratamiento con Viekirax y Ribavirina o en los meses siguientes, debe contactar con su médico inmediatamente.

Lactancia

No debe dar el pecho durante el tratamiento con Viekirax. Se desconoce si los principios activos de Viekirax (ombitasvir, paritaprevir y ritonavir) pasan a la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

Algunos pacientes comunicaron sentirse muy cansados cuando tomaron Viekirax junto con otros medicamentos para tratar la infección de hepatitis C. Si se siente cansado, no conduzca ni utilice máquinas.

3. Cómo tomar Viekirax

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Los comprimidos de Viekirax se suelen tomar con otros medicamentos antivirales como “dasabuvir” y ribavirina.

Cuánto se tiene que tomar

La dosis recomendada es de dos comprimidos, que se deben tomar juntos por la mañana.

Cómo se tiene que tomar

- Tome siempre los comprimidos por la mañana, acompañados de alimentos. El tipo de alimento no es importante.
- Trague los comprimidos enteros.
- No mastique, aplaste ni rompa los comprimidos, ya que tienen un sabor amargo.

Durante cuánto tiempo se tiene que tomar

Tendrá que tomar Viekirax durante 12 o 24 semanas. El médico le indicará cuánto va a durar el tratamiento. No deje de tomar Viekirax mientras no se lo indique el médico. Es muy importante que termine el ciclo de tratamiento completo de esta forma los medicamentos tendrán las mejores condiciones para eliminar la infección por el virus de la hepatitis C.

Si toma más Viekirax del que debe

Si toma accidentalmente una dosis mayor de la recomendada, consulte a su médico o acuda al hospital más próximo de inmediato. Lleve consigo el envase del medicamento para describir con exactitud lo que tomó.

Si olvidó tomar Viekirax

Es importante no omitir ninguna dosis de este medicamento. Si olvidó tomar una dosis y quedan:

- **Más de 12 horas** hasta la dosis siguiente: tome la dosis olvidada lo antes posible con alimentos.
- **Menos de 12 horas** hasta la dosis siguiente: omita la dosis olvidada, y después tome la dosis siguiente a la hora programada, acompañada de alimentos.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Informe a su médico o farmacéutico si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos:

Efectos adversos del tratamiento de Viekirax con dasabuvir:

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- Picor

Raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas

- Inflamación de las capas de la piel que puede afectar a cualquier parte del cuerpo incluyendo la cara, lengua o garganta y puede causar dificultad para tragar o respirar (angioedema)

Efectos adversos del tratamiento de Viekirax con dasabuvir y ribavirina:

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- Cansancio intenso (fatiga)
- Náuseas
- Picor
- Trastornos del sueño (insomnio)
- Sensación de debilidad o falta de energía (astenia).

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- Anemia (disminución del número de glóbulos rojos).

Raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas

- Inflamación de las capas de la piel que puede afectar a cualquier parte del cuerpo incluyendo la cara, lengua o garganta y puede causar dificultad para tragar o respirar (angioedema)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Viekirax

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Viekirax

- Cada comprimido contiene 12,5 mg de ombitasvir, 75 mg de paritaprevir y 50 mg de ritonavir.
- Los demás componentes son:
 - Núcleo del comprimido: copovidona, vitamina E, polietilenglicol succinato, propilenglicol monolaurato, sorbitán monolaurato, sílice coloidal anhidra (E551), estearilfumarato de sodio.
 - Recubrimiento del comprimido: alcohol polivinílico (E1203), polietilenglicol 3350, talco (E553b), dióxido de titanio (E171) y óxido de hierro rojo (E172).

Aspecto de Viekirax y contenido del envase

Viekirax se presenta en comprimidos ovalados de color rosa, de 18,8 mm x 10,0 mm de tamaño, recubiertos con película, grabado con "AV1". Los comprimidos de Viekirax se presentan en blísteres de aluminio con 2 comprimidos. Cada envase contiene 56 comprimidos (el envase múltiple contiene 4 envases de 14 comprimidos cada uno).

Titular de la autorización de comercialización

AbbVie Ltd.
Maidenhead
SL6 4UB
Reino Unido

Responsable de la fabricación

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse,
67061 Ludwigshafen
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

AbbVie SA
Tél/Tel: +32 10 477811

България

АБВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 434

Česká republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +420 233 098 111

Danmark

AbbVie A/S
Tlf: +45 72 30-20-28

Lietuva

AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

Luxembourg/Luxemburg

AbbVie SA
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 10 477811

Magyarország

AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

Malta

V.J.Salomone Pharma Limited
Tel: +356 22983201

Deutschland

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: 00800 222843 33 (gebührenfrei)
Tel: +49 (0) 611 / 1720-0

Eesti

AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaal
Tel: +372 623 1011

Ελλάδα

AbbVie ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 214 4165 555

España

AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384 09 10

France

AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

Hrvatska

AbbVie d.o.o.
Tel: +385 (0)1 5625 501

Ireland

AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Ísland

Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

Italia

AbbVie S.r.l.
Tel: +39 06 928921

Κύπρος

Lifepharm (Z.A.M.) Ltd
Τηλ: +357 22 34 74 40

Latvija

AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

Nederland

AbbVie B.V.
Tel: +31 (0)88 322 2843

Norge

AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich

AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

Polska

AbbVie Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 372 78 00

Portugal

AbbVie, Lda.
Tel: +351 (0)21 1908400

România

AbbVie S.R.L.
Tel: +40 21 529 30 35

Slovenija

AbbVie Biofarmaceutvska družba d.o.o.
Tel: +386 (1)32 08 060

Slovenská republika

AbbVie s.r.o.
Tel: +421 2 5050 0777

Suomi/Finland

AbbVie Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 2411 200

Sverige

AbbVie AB
Tel: +46 (0)8 684 44 600

United Kingdom

AbbVie Ltd
Tel: +44 (0)1628 561090

Fecha de la última revisión de este prospecto**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.