



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

OMBITASVIR - PARITAPREVIR - RITONAVIR - DASABUVIR

2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales para el tratamiento de infecciones por VHC.
Código ATC: J05AP52 - J05AP09.

3.1. Farmacodinamia

Se trata de una asociación a dosis fija de ombitasvir, paritaprevir y ritonavir combinada con tabletas de dasabuvir en un empaque común.

La acción de cada principio activo es la siguiente: ombitasvir, un inhibidor de la proteína no estructural NS5A del VHC, que es esencial para la replicación viral; paritaprevir, un inhibidor de la proteína no estructural proteasa NS3/4A, también esencial para la replicación viral; ritonavir, un potente inhibidor del citocromo P- 450 3A4 usado como potenciador farmacocinético y dasabuvir que es un inhibidor no nucleósido de la polimerasa de ARN dependiente del ARN del VHC.

Los principios activos son utilizados en combinación con ribavirina y ha mostrado capacidad para inhibir la replicación viral en las células huésped infectadas. Esto conduce a disminución de copias detectadas del virus y por tanto a una cura de la infección por el virus de la hepatitis C crónica, tanto en pacientes no-cirróticos como en pacientes cirróticos compensados con infección por VHC con genotipo 1a/1b.

3.2. Farmacocinética

Absorción

Las propiedades farmacocinéticas de la combinación de paritaprevir, ombitasvir, ritonavir y dasabuvir se evaluaron en sujetos adultos sanos y en sujetos con hepatitis C crónica. La $C_{m\acute{a}x}$ y AUC media de paritaprevir, ombitasvir, ritonavir (150/100/25 mg una vez al día) con dasabuvir 250 mg dos veces al día después de dosis múltiple con alimentos en sujetos sanos fue estudiada.

Paritaprevir, ritonavir, ombitasvir y dasabuvir se absorbieron después de la administración oral. La $T_{m\acute{a}x}$ media fue de 4 - 5 horas, aumentando proporcionalmente de acuerdo a la concentración de la dosis. Acumulación mínima de ombitasvir y dasabuvir y aproximadamente 1,5 a 2 veces para ritonavir y paritaprevir. El estado estable farmacocinético para la asociación se alcanza después de aproximadamente 12 días de la dosificación.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

La administración debe hacerse con los alimentos ya que aumenta el AUC de los 4 componentes paritaprevir, ritonavir, ombitasvir y dasabuvir en 211%; 82% 49% y 30% respectivamente en comparación con el ayuno.

Distribución.

Paritaprevir, ritonavir, ombitasvir y dasabuvir se unen fuertemente a las proteínas. Paritaprevir, ombitasvir y dasabuvir se distribuyen en el plasma. Paritaprevir se une 97% a las proteínas plasmáticas. Ritonavir se une 99% a las proteínas de plasma al igual que ombitasvir y dasabuvir.

Biotransformación

Paritaprevir es metabolizado por el CYP3A4 y CYP3A5. Después de la administración de una dosis oral única de 200/100 mg de 14C-paritaprevir/ritonavir, el fármaco original es el principal componente en la circulación. Al menos 5 metabolitos menores se han identificado sin actividad antiviral.

Ombitasvir es metabolizado mediante hidrólisis seguido por metabolismo oxidativo, cuando se administró de manera radiomarcado el 8,9% fue el fármaco sin cambios, un total de 13 metabolitos fueron identificados sin mayor actividad viral.

Dasabuvir es metabolizado predominantemente por el CYP2C8 y en menor grado por el CYP3A. Luego de la administración oral el fármaco madre sin cambio es el principal componente (60%), el metabolito M1 corresponde al 21% y tiene actividad similar al fármaco original contra el genotipo 1 *in vitro*.

Ritonavir es metabolizado principalmente por CYP3A y en menor grado por CYP2D6. El fármaco luego de la administración radioactiva no mostró cambio de la molécula original.

Eliminación

Paritaprevir

El promedio de vida media fue 5,5 horas. La vía de eliminación principal es por las heces (88%), en orina solo un 8,6%.

Ombitasvir

Después de la administración en conjunto con paritaprevir/ritonavir/ombitasvir con o sin dasabuvir, el promedio de vida media plasmática fue aproximadamente de 21 a 25 horas. Se recuperó 90% de la radiactividad luego de la administración de 25 mg radiomarcado en las heces y un 1,92% en la orina.

Dasabuvir

El promedio de vida media plasmático es de 5,5 a 6 horas y aproximadamente 94% se recuperó en las heces y 2% en la orina.

Ritonavir

Tras la administración oral de la asociación el promedio de vida media fue de 4 horas el 84% se recuperó en las heces y 11,3% se excretó por la orina.

Insuficiencia renal

Pacientes con disfunción renal

Los cambios en las exposiciones de paritaprevir, ritonavir, ombitasvir y dasabuvir en sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y severa no se consideran clínicamente



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

significativos, por lo que no se recomienda ajustes de la dosis del producto en estos pacientes.

Pacientes renales

Después de la administración del régimen de 3-DAA (Periodo 1), no se estimaron cambios en la $C_{m\acute{a}x}$ de ABT- 450, una disminución hasta de 7% a 15% en la $C_{m\acute{a}x}$ de ABT- 267, un incremento hasta de 5% a 12% en la $C_{m\acute{a}x}$ de ABT- 333 en sujetos con deterioro renal en comparación con los sujetos con función renal normal. Los valores de $C_{m\acute{a}x}$ de ritonavir en los sujetos con deterioro renal leve, moderado y severo se estimaron 26%, 48% y 66% más altos, respectivamente, en comparación con los sujetos con función renal normal con base en la CLcr (14%, 38% y 59%, respectivamente). Para los metabolitos, los valores de $C_{m\acute{a}x}$ de ABT- 333 M1 de los sujetos con deterioro renal leve, moderado y severo se estimaron 27%, 41% y 50% más bajos, respectivamente, en comparación con los sujetos con función renal normal con base en la CLcr (16%, 35% y 46%, respectivamente).

Después de la administración del régimen de 2 - DAA (Periodo 2), los valores de $C_{m\acute{a}x}$ de ABT- 450 se estimaron hasta 11%, 17% y 22% más bajos, los valores de $C_{m\acute{a}x}$ de ABT- 267 se estimaron hasta 9%, 14% y 18% más bajos en los sujetos con deterioro renal leve, moderado y grave, respectivamente, en comparación con los sujetos con función renal normal. Los valores de $C_{m\acute{a}x}$ de ritonavir en los sujetos con deterioro renal leve, moderado y severo se estimaron 28%, 51% y 71% más altos, respectivamente, en comparación con los sujetos con función renal normal con base en la CLcr (10%, 27% y 41%, respectivamente).

Insuficiencia hepática

Los cambios en las exposiciones a DAA en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada no se consideran clínicamente significativos; por consiguiente, no se recomiendan ajustes de dosis de DAA en pacientes infectados con HCV con insuficiencia hepática leve y moderada. Los cambios en las exposiciones a ABT- 267 y ritonavir en pacientes con insuficiencia hepática aguda no fueron clínicamente significativos; no obstante, las exposiciones a ABT- 450 y ABT- 333 fueron significativamente más altas en pacientes con insuficiencia hepática aguda. Por lo tanto, no se recomiendan ajustes en las dosis de ABT - 267 y ritonavir; sin embargo, las dosis de ABT- 450 y ABT- 333 deben reducirse en pacientes infectados con HCV y con insuficiencia hepática aguda. Debido a que ABT- 450 está formulado junto con ritonavir y ABT- 267, no es factible una reducción de la dosis de ABT- 450 sin reducir a su vez las dosis de ABT- 267 y ritonavir. De la misma manera, no hay presentaciones de formulaciones de ABT- 333 más bajas para poder administrar una dosis reducida de ABT-333, en vista del aumento en la exposición. En consecuencia, la combinación de 3-DAA de ABT- 450/r, ABT- 267 y ABT- 333 no se recomienda para pacientes con insuficiencia hepática aguda.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Ninguno de los principios activos fue carcinogénico en los ensayos en animales. Los ensayos de mutagenicidad fueron negativos en cada principio activo por separado. La administración conjunta con ribavirina indujo toxicidad testicular reversible. Paritaprevir y ritonavir no tuvo efecto sobre la viabilidad embrionaria, ni sobre la fertilidad en ratas hasta las dosis más altas 300/30 mg/kg/día. Ombitasvir no tuvo efecto sobre la viabilidad embrionaria en ratones hasta la dosis más alta de 200 mg/kg/día, ni dasabuvir en ratas a la dosis de 800 mg/kg/día.

4. INDICACIONES

Tratamiento de infección por el genotipo 1 de hepatitis C crónica, incluidos los pacientes con cirrosis, tratados o no con ribavirina.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

Adultos

Dos tabletas/comprimidos recubiertos de ombitasvir - paritaprevir - ritonavir de 75/50/12,5 mg una vez al día (en la mañana) y una tableta/comprimido recubierto de dasabuvir de 250 mg dos veces al día (mañana y noche). Se usa en combinación con ribavirina en ciertas poblaciones de pacientes. Para maximizar la absorción, deberá tomarse con alimentos.

Genotipo 1b por 12 meses

Genotipo 1 o la por 12 meses asociado a ribavirina.

5.2. Dosis máxima

Las dosis recomendadas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis de en pacientes con disfunción renal leve, moderada o severa incluyendo aquellos en diálisis.

Para pacientes que requieren ribavirina, remitirse a la información para prescribir de ribavirina con respecto al uso en pacientes con disfunción renal.

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis de en pacientes con disfunción hepática leve (Child-Pugh A). El producto está contraindicado en pacientes con disfunción hepática moderada a severa (Child-Pugh B y C).



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Edad avanzada (≥ 65 años)

No se aconseja ajuste de dosis en pacientes geriátricos. Del número total de sujetos en los estudios clínicos del producto, 8,5% (174/2053) fueron de 65 años y más. En general no se observaron diferencias en la seguridad y eficacia de estos sujetos y los más jóvenes y otra experiencia clínica reportada no identificó diferencias en las respuestas los sujetos mayores y los más jóvenes, pero la mayor sensibilidad de algunos individuos mayores no se puede descartar.

Edad pediátrica (≤ 18 años)

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

5.4. Modo de empleo o 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 se deben tomar acompañados de alimentos, sin tener en cuenta el contenido de grasas o de calorías.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Reacciones adversas reportadas con la administración concomitante de ombitasvir - paritaprevir - ritonavir - dasabuvir + ribavirina

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes: Anemia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: Deshidratación.

Trastornos psiquiátricos

Muy frecuentes: Insomnio.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Náuseas, diarrea.

Frecuentes: Vómitos.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuentes: Prurito.

Raras: Angioedema.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuentes: Astenia, fatiga.

Reacciones adversas reportadas con la administración concomitante de ombitasvir - paritaprevir - ritonavir + dasabuvir

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuentes: Prurito.

Raras: Angioedema.

Reacciones adversas reportadas con la administración concomitante de ombitasvir - paritaprevir - ritonavir con o sin dasabuvir y con o sin ribavirina

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Reacciones de hipersensibilidad (incluyendo angioedema).

Trastornos hepatobiliares

Frecuencia no conocida: Descompensación hepática e insuficiencia hepática.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Frecuencia no conocida: Eritema multiforme.

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493".

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Interacciones farmacodinámicas



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

La administración conjunta con inductores enzimáticos puede aumentar el riesgo de reacciones adversas y de elevaciones de ALT. La administración conjunta con etinilestradiol puede aumentar el riesgo de elevaciones de ALT.

Interacciones farmacocinéticas

Capacidad del producto 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.

Medicamentos metabolizados por CYP3A4

Ritonavir es un inhibidor potente de CYP3A. La administración conjunta de ombitasvir - paritaprevir - ritonavir, 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.

Los sustratos de CYP3A evaluados en estudios de interacciones de medicamentos que pueden requerir un ajuste de dosis y/o monitorización clínica incluyen: ciclosporina, sirolimus, 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 ombitasvir - paritaprevir - ritonavir con o sin dasabuvir.

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 ombitasvir - paritaprevir - ritonavir 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, fexofenadina, repaglinida y antagonistas de los receptores de angiotensina II (por ejemplo, valsartan).

Los sustratos de OATP1B1/3 evaluados en estudios de interacción de medicamentos incluyen pravastatina y rosuvastatina.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Medicamentos transportados por BCRP

Paritaprevir, ritonavir y dasabuvir son inhibidores de BCRP *in vivo*. La administración conjunta de ombitasvir - paritaprevir - ritonavir 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.

Los sustratos BCRP evaluados en estudios sobre interacción farmacológica incluyen rosuvastatina.

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 ombitasvir - paritaprevir - ritonavir y dasabuvir. Sin embargo, la administración concomitante de digoxina con ombitasvir - paritaprevir - ritonavir sin dasabuvir puede producir un aumento de la concentración plasmática. Ombitasvir - paritaprevir - ritonavir puede aumentar la exposición plasmática a medicamentos sensibles a cambios en la actividad intestinal de la Pgp (como el abigarran etexilato).

Medicamentos metabolizados por glucuronidación (UGT1A1)

Paritaprevir, ombitasvir y dasabuvir son inhibidores de UGT1A1. La administración conjunta de ombitasvir - paritaprevir - ritonavir, 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).

Medicamentos metabolizados por CYP2C19

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

Medicamentos metabolizados por CYP2C9

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



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Medicamentos metabolizados por CYP2D6 o CYP1A2

Ombitasvir - paritaprevir - ritonavir administrado con o sin dasabuvir no afectó a la exposición de duloxetine, 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 ombitasvir - paritaprevir - ritonavir, con o sin dasabuvir, afecte a los medicamentos que se excretan principalmente por vía renal a través de esos transportadores.

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

Medicamentos que inhiben CYP3A4

La administración concomitante de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir con inhibidores potentes de CYP3A puede aumentar la concentración de paritaprevir.

Inductores enzimáticos

Cabe esperar que la administración concomitante de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir 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.

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 ombitasvir, paritaprevir y ritonavir 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).



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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 ombitasvir, paritaprevir, ritonavir con o sin dasabuvir, se recomienda una monitorización estrecha de los valores de la relación internacional normalizada (INR).

Otros:

Agentes anticancerígenos/inhibidores de cinasa: Encorafenib, fostamatinib, ibrutinib, ivosidenib.

Antagonistas Receptores GnRH: Elagolix.

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

El uso concomitante de ritonavir con inhibidores de la 5 fosfodiesterasa (PDE5) e inhibidores de la HMG-CoA-Reductasa puede causar aumento de los niveles de estos últimos y en consecuencia incremento de los eventos adversos asociados.

Antes y durante su administración deberán realizarse pruebas del funcionalismo hepático.

No se recomienda la administración de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir con o sin dasabuvir en monoterapia y se debe usar en combinación con otros medicamentos para el tratamiento de la infección por el VHC.

Se han notificado casos pos-comercialización de descompensación y fallo hepático, incluyendo la necesidad de trasplante de hígado y muerte en pacientes tratados con ombitasvir, paritaprevir, ritonavir 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.

Ombitasvir, paritaprevir, ritonavir con o sin dasabuvir está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (Child Pugh B o C).



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Para pacientes con cirrosis se debe:

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.

Durante los ensayos clínicos con ombitasvir, paritaprevir, ritonavir 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 ombitasvir, paritaprevir, ritonavir 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. 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 antes de iniciar el tratamiento de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir con o sin dasabuvir.

Aunque los aumentos de ALT asociados con ombitasvir, paritaprevir, ritonavir 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; consulten a un médico inmediatamente si se presentan tales síntomas. No es necesaria la monitorización rutinaria de las enzimas hepáticas en pacientes sin cirrosis. La interrupción precoz puede ocasionar resistencia a los medicamentos, pero se desconocen las implicaciones para un futuro tratamiento.

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



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

estén tomando ombitasvir, paritaprevir, ritonavir, dasabuvir en combinación con ribavirina.

La administración concomitante de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir con tacrolimus, sirolimus o everolimus sistémicos aumenta las concentraciones del inmunosupresor debido a la inhibición de CYP3A por ritonavir. Se han observado reacciones adversas graves y/o potencialmente mortales con la administración concomitante de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir con tacrolimus sistémico pudiendo esperarse un riesgo similar con sirolimus y everolimus.

Evitar el uso concomitante de tacrolimus o sirolimus con ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir, a menos que los beneficios superen los riesgos. Se recomienda precaución si tacrolimus o sirolimus se usan junto con ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir. Everolimus no se puede utilizar al no existir presentaciones adecuadas para el ajuste de dosis.

Se deben determinar las concentraciones totales en sangre de tacrolimus o sirolimus al inicio y durante la administración concomitante con ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir y se debe ajustar la dosis y/o frecuencia de administración cuando sea necesario. Se debe controlar, de forma frecuente, a los pacientes para detectar cualquier cambio en la función renal o efectos adversos asociados a tacrolimus o sirolimus.

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

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

Se debe tener precaución al administrar ombitasvir, paritaprevir, ritonavir 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 ombitasvir, paritaprevir, ritonavir 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.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Uso con colchicina

No se ha evaluado la interacción entre ombitasvir, paritaprevir, ritonavir 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 ombitasvir, paritaprevir, ritonavir con o sin dasabuvir. El uso de colchicina con ombitasvir, paritaprevir, ritonavir con o sin dasabuvir en pacientes con insuficiencia renal o hepática está contraindicado.

Simvastatina, lovastatina y atorvastatina están contraindicados

Rosuvastatina: Cabe esperar que ombitasvir, paritaprevir, ritonavir 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. El incremento en la rosuvastatina en combinación con ombitasvir, paritaprevir, ritonavir sin dasabuvir es menos pronunciado. En esta combinación, la dosis máxima diaria de rosuvastatina debería ser de 10 mg.

No se han investigado las interacciones entre pitavastatina, fluvastatina y ombitasvir, paritaprevir, ritonavir. Se recomienda la suspensión temporal de pitavastatina/fluvastatina mientras dure el tratamiento con ombitasvir, paritaprevir, ritonavir. Si se requiere el tratamiento con estatinas durante el periodo de tratamiento, se puede cambiar a una dosis reducida de pravastatina/rosuvastatina.

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 ombitasvir, paritaprevir, ritonavir.

Atazanavir se puede utilizar en combinación con ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir si se administran al mismo tiempo. Tener en cuenta que atazanavir se debe administrar sin ritonavir, ya que ombitasvir, paritaprevir, ritonavir 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 ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir en ausencia de resistencia extensiva a los IP (descenso de la exposición a darunavir). Tener en cuenta que darunavir se debe administrar sin ritonavir, ya que ritonavir 100 mg una vez al día se administra como parte de la asociación.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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

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.

Se han notificado casos de depresión y, menos frecuentemente, de pensamiento suicida e intentos de suicidio durante el tratamiento con ombitasvir, paritaprevir, ritonavir con o sin dasabuvir y en combinación con ribavirina en la mayoría de los casos. Aunque en algunos casos había antecedentes previos de depresión, trastorno psiquiátrico y/o abuso de sustancias, no se puede excluir una relación causal con ombitasvir, paritaprevir, ritonavir con o sin dasabuvir. Se debe usar con precaución en pacientes con antecedentes previos de depresión o enfermedad psiquiátrica. Se debe instruir a pacientes y cuidadores en la notificación al prescriptor de cualquier cambio en el comportamiento o estado de ánimo y de cualquier pensamiento suicida.

Tras iniciar el tratamiento con antivirales de acción directa contra el VHC los pacientes diabéticos pueden mejorar el control de la glucosa, lo que es posible que dé lugar a una hipoglucemia sintomática. Las concentraciones de glucosa de los pacientes diabéticos que inicien el tratamiento con antivirales de acción directa se deben controlar de manera rigurosa, en especial durante los 3 primeros meses, y cuando sea necesario se modificará la medicación antidiabética. Se debe informar al médico responsable del tratamiento antidiabético del paciente cuando se inicie el tratamiento con antivirales de acción directa.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

8.2. Embarazo

Los datos relativos al uso del producto en mujeres embarazadas son muy limitados. Los estudios con ombitasvir y paritaprevir/ritonavir en animales han mostrado malformaciones. Se desconoce el riesgo potencial en humanos. 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 ombitasvir y paritaprevir/ritonavir, son aplicables las contraindicaciones relativas al uso de ribavirina durante el embarazo.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. 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. 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, teniendo en cuenta la importancia del tratamiento para la madre.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia materna mientras dure el tratamiento.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a cualquiera de los componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

Pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (Child- Pugh B o C).

Uso de medicamentos que contengan etinilestradiol como aquellos contenidos en la mayoría de los anticonceptivos orales combinados o anillos vaginales anticonceptivos.

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

Sustratos CYP3A4:

Clorhidrato de alfuzosina

Amiodarona, disopiramida, dronedarona, quinidina, ranolazina

Astemizol, terfenadina

Cisaprida

Colchicina en pacientes con insuficiencia renal o hepática

Ergotamina, dihidroergotamina, ergonovina, metilergometrina



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Acido fusídico
Lovastatina, simvastatina, atorvastatina
Lurasidona
Midazolam por vía oral, triazolam
Pimozida
Quetiapina
Salmeterol
Sildenafil (cuando se utilice para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar)
Ticagrelor
Apalutamida
Lomitapide

La administración conjunta de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir 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. 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 (hypericum perforatum)

La administración conjunta de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir 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 el producto. 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.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

10. SOBREDOSIS

No se observaron reacciones adversas asociadas a los estudios de ritonavir, paritaprevir 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.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Marzo 2023