

TECHNIVIE™

(ombitasvir, paritaprevir y ritonavir) tabletas

Solo con receta

PUNTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

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

TECHNIVIE™ (ombitasvir, paritaprevir y ritonavir) tabletas, para uso oral
Aprobación inicial en los EE. UU.: 2015

Revisado: 6/2016

CAMBIOS DE IMPORTANCIA RECIENTES

Indicaciones y uso, eliminado: Limitaciones de uso (1)	10/2015
Dosificación y administración, Pruebas antes del inicio de TECHNIVIE (2.1)	10/2015
Dosificación y administración, dosis recomendada en adultos (2.2)	10/2015
Dosificación y administración, dosis en pacientes con deterioro hepático (2.3)	10/2015
Contraindicaciones (4)	5/2016
Advertencias y precauciones (5.1)	10/2015

INDICACIONES Y USO

TECHNIVIE es una combinación de dosis fija de ombitasvir, un inhibidor de la NS5A del virus de la hepatitis C; paritaprevir, un inhibidor de la proteasa NS3/4A del virus de la hepatitis C; y ritonavir, un inhibidor del CYP3A, y está indicado en combinación con ribavirina para el tratamiento de pacientes con una infección crónica por el virus de la hepatitis C (hepatitis C virus, HCV) genotipo 4 sin cirrosis. (1)

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- Pruebas antes del inicio: evaluar los parámetros hepáticos clínicos y de laboratorio iniciales. (2.1)
- Dosis recomendada: dos tabletas por vía oral una vez al día (por la mañana) con una comida, independientemente del contenido de grasas o calorías. Se recomienda el uso de TECHNIVIE en combinación con ribavirina. (2.2)

Población de pacientes	Tratamiento	Duración
Genotipo 4 sin cirrosis	TECHNIVIE + ribavirina*	12 semanas

*En el caso de pacientes sin tratamiento previo, que no pueden tomar o no toleran la ribavirina, se puede considerar la administración de TECHNIVIE sin ribavirina durante 12 semanas (consulte *Microbiología [12.4]* y *Estudios clínicos [14]*).

FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

Tabletas: 12.5 mg de ombitasvir, 75 mg de paritaprevir, 50 mg de ritonavir. (3)

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia (incidencia mayor que el 10 % de los sujetos, todos los grados) que se observaron con el tratamiento con ombitasvir, paritaprevir y ritonavir con ribavirina durante 12 semanas fueron astenia, fatiga, náuseas e insomnio. (6.1)

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

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

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

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

- INDICACIONES Y USO**
- DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**
 - 2.1 Pruebas antes del inicio de TECHNIVIE
 - 2.2 Dosis recomendada en adultos
 - 2.3 Dosis en pacientes con deterioro hepático
- FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES**
- CONTRAINDICACIONES**
- ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**
 - 5.1 Riesgo de descompensación hepática e insuficiencia hepática en pacientes con cirrosis
 - 5.2 Aumento del riesgo de elevaciones de la ALT
 - 5.3 Riesgos asociados con el tratamiento de combinación con ribavirina
 - 5.4 Riesgo de reacciones adversas o efecto terapéutico reducido debido a las interacciones farmacológicas
 - 5.5 Riesgo de resistencia al fármaco inhibidor de la proteasa del VIH-1 en pacientes coinfectados por HCV/VIH-1
- REACCIONES ADVERSAS**
 - 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
 - 6.2 Experiencia posterior a la comercialización
- INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**
 - 7.1 Potencial de TECHNIVIE para afectar a otros fármacos
 - 7.2 Potencial de otros fármacos para afectar a uno o más componentes de TECHNIVIE
 - 7.3 Interacciones establecidas y otras interacciones farmacológicas potenciales
 - 7.4 Fármacos sin interacciones clínicamente significativas con TECHNIVIE
- USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**
 - 8.1 Embarazo
 - 8.3 Madres lactantes
 - 8.4 Uso pediátrico
 - 8.5 Uso geriátrico
 - 8.6 Deterioro hepático
 - 8.7 Deterioro renal
- SOBREDOSIS**
- DESCRIPCIÓN**
- FARMACOLOGÍA CLÍNICA**
 - 12.1 Mecanismo de acción
 - 12.2 Farmacodinámica
 - 12.3 Farmacocinética
 - 12.4 Microbiología
- TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**
 - 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad
- ESTUDIOS CLÍNICOS**
 - 14.1 Resultados de los ensayos clínicos en adultos con infección crónica por HCV GT4 sin cirrosis
- PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN**
- INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE**

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

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

TECHNIVIE está indicado en combinación con ribavirina para el tratamiento de pacientes con una infección crónica por el virus de la hepatitis C (HCV) genotipo 4 sin cirrosis.

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Pruebas antes del inicio de TECHNIVIE

Antes del inicio de TECHNIVIE, evaluar los parámetros hepáticos clínicos y de laboratorio iniciales (consulte *Contraindicaciones [4]* y *Advertencias y precauciones [5.1 y 5.2]*).

2.2 Dosis recomendada en adultos

TECHNIVIE consiste en tabletas de combinación de dosis fija de ombitasvir, paritaprevir y ritonavir.

La dosis recomendada de TECHNIVIE es dos tabletas por vía oral una vez al día (por la mañana). Tome TECHNIVIE con una comida, independientemente del contenido de grasas o calorías (consulte *Farmacología clínica* [12.3]).

TECHNIVIE se usa en combinación con ribavirina (RBV). Cuando se administra con TECHNIVIE, la dosis recomendada de RBV se basa en el peso: 1000 mg por día para los sujetos con menos de 75 kg y 1200 mg por día para aquellos con un peso de al menos 75 kg, dividida y administrada dos veces al día con alimentos. Para modificaciones en la dosificación de la ribavirina, consulte la información de prescripción de la ribavirina.

La Tabla 1 muestra el régimen y la duración de tratamiento recomendados de TECHNIVIE para pacientes con HCV genotipo 4 sin cirrosis.

Tabla 1. Régimen y duración del tratamiento para pacientes con HCV genotipo 4 sin cirrosis

Población de pacientes	Tratamiento	Duración
Genotipo 4 sin cirrosis	TECHNIVIE + ribavirina*	12 semanas

*En el caso de pacientes sin tratamiento previo, que no pueden tomar o no toleran la ribavirina, se puede considerar la administración de TECHNIVIE sin RBV durante 12 semanas (consulte *Microbiología* [12.4] y *Estudios clínicos* [14]).

2.3 Dosis en pacientes con deterioro hepático

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

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

TECHNIVIE es una tableta de color rosado, recubierta con película, de forma oblonga biconvexa, con los caracteres "AV1" grabados en un lado. Cada tableta contiene 12.5 mg de ombitasvir, 75 mg de paritaprevir y 50 mg de ritonavir.

4 CONTRAINDICACIONES

- Las contraindicaciones a la ribavirina también se aplican a este régimen de combinación. Consulte la información de prescripción de la ribavirina para ver una lista de las contraindicaciones de la ribavirina.
- TECHNIVIE está contraindicado:
 - En pacientes con deterioro hepático de moderado a grave (categorías B y C de Child-Pugh) debido al riesgo de posible toxicidad (consulte *Advertencias y precauciones* [5.1], *Uso en poblaciones específicas* [8.6] y *Farmacología clínica* [12.3]).
 - Con fármacos que son altamente dependientes del CYP3A para su depuración y para los cuales las concentraciones plasmáticas elevadas están asociadas con eventos graves o potencialmente mortales.
 - Con fármacos que son inductores moderados o fuertes del CYP3A, y pueden provocar una reducción de la eficacia de TECHNIVIE.
 - En pacientes con hipersensibilidad conocida al ritonavir (p. ej., necrólisis epidérmica tóxica [toxic epidermal necrolysis, TEN] o síndrome de Stevens-Johnson).

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

Tabla 2. Fármacos que están contraindicados con TECHNIVIE

Clase de fármacos	Fármaco(s) dentro de una clase que está(n) contraindicado(s)	Comentarios clínicos
Antagonista del adenosinreceptor alfa 1	Alfuzosina HCL	Potencial de hipotensión.
Antigota	Colchicina	Potencial de que se produzcan reacciones graves o potencialmente mortales en pacientes con deterioro renal o hepático.
Antianginosos	Ranolazina	Potencial de que se produzcan reacciones graves o potencialmente mortales.
Antiarrítmicos	Dronedarona	Potencial de que se produzcan reacciones graves o potencialmente mortales, tales como arritmias cardíacas.
Anticonvulsivos	Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital	Las exposiciones de ombitasvir, paritaprevir y ritonavir pueden disminuir y provocar una posible pérdida de la actividad terapéutica de TECHNIVIE.
Antimicobacteriano	Rifampicina	Las exposiciones de ombitasvir, paritaprevir y ritonavir pueden disminuir y provocar una posible pérdida de la actividad terapéutica de TECHNIVIE.

(continuación)

Tabla 2. continuación

Clase de fármacos	Fármaco(s) dentro de una clase que está(n) contraindicado(s)	Comentarios clínicos
Antipsicóticos	Lurasidona Pimozida	Potencial de que se produzcan reacciones graves o potencialmente mortales. Potencial de que se produzcan reacciones graves o potencialmente mortales, tales como arritmias cardíacas.
Derivados del cornezuelo	Ergotamina, dihidroergotamina, metilergonovina	Se ha asociado la toxicidad aguda del cornezuelo, caracterizada por vasoespasmos e isquemia tisular, con la administración conjunta de ritonavir y ergonovina, ergotamina, dihidroergotamina o metilergonovina.
Productos que contienen etinilestradiol	Medicamentos que contienen etinilestradiol, como los anticonceptivos orales combinados	Potencial de elevaciones de la ALT (consulte <i>Advertencias y precauciones</i> [5.2]).
Agente que actúa sobre la capacidad del movimiento gastrointestinal (GI)	Cisaprida	Potencial de que se produzcan reacciones graves o potencialmente mortales, tales como arritmias cardíacas.
Producto a base de hierbas	Hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	Las exposiciones de ombitasvir, paritaprevir y ritonavir pueden disminuir y provocar una posible pérdida de la actividad terapéutica de TECHNIVIE.
Inhibidores de la enzima HMG-CoA reductasa	Lovastatina, simvastatina	Potencial de miopatía, incluida rhabdomiólisis.
Inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa	Efavirenz	La administración conjunta de regímenes basados en efavirenz con paritaprevir y ritonavir fue mal tolerada y provocó elevaciones de las enzimas hepáticas.
Inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (phosphodiesterase-5, PDE5)	Sildenafil cuando se administra como Revatio para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (pulmonary arterial hypertension, PAH)	Hay un mayor potencial de eventos adversos asociados con el sildenafil, como alteraciones en la vista, hipotensión, priapismo y síncope.
Sedantes/hipnóticos	Triazolam Midazolam administrado por vía oral	El triazolam y el midazolam, administrado por vía oral, son ampliamente metabolizados por el CYP3A4. La administración conjunta de triazolam o midazolam, administrado por vía oral, con TECHNIVIE puede causar grandes aumentos en la concentración de estas benzodiazepinas. Hay un potencial de eventos graves o potencialmente mortales, como sedación mayor o prolongada, o depresión respiratoria.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

TECHNIVIE no está indicado para pacientes con cirrosis.

Se han informado casos de descompensación hepática e insuficiencia hepática, incluidos trasplantes de hígado o resultados mortales, después de la comercialización, en pacientes tratados con ombitasvir, paritaprevir, ritonavir, con y sin dasabuvir y con y sin ribavirina. La mayoría de los pacientes con estos resultados graves tenían evidencia de cirrosis avanzada antes de iniciar la terapia. Los casos informados generalmente ocurrieron en el plazo de una a cuatro semanas luego de haber iniciado la terapia y se caracterizaron por la aparición aguda de niveles elevados de bilirrubina sérica directa sin elevaciones de la ALT asociados con síntomas y signos clínicos de descompensación hepática. Debido a que estos eventos fueron informados voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de modo confiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco. Interrumpir el tratamiento en los pacientes que desarrollen evidencia de descompensación hepática.

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

5.2 Aumento del riesgo de elevaciones de la ALT

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

Estas elevaciones de la ALT fueron significativamente más frecuentes en los sujetos de sexo femenino que estaban usando medicamentos que contenían etinilestradiol, como anticonceptivos orales combinados, parches anticonceptivos o anillos vaginales anticonceptivos. Se deben interrumpir los medicamentos que contienen etinilestradiol antes de iniciar la terapia con TECHNIVIE (*consulte Contraindicaciones [4]*). Se recomienda el uso de métodos anticonceptivos alternativos (p. ej., métodos anticonceptivos con progestina únicamente o no hormonales) durante la terapia con TECHNIVIE. Los medicamentos que contienen etinilestradiol pueden reiniciarse aproximadamente 2 semanas después de la finalización del tratamiento con TECHNIVIE.

Las mujeres que usaron estrógenos distintos del etinilestradiol, como estradiol y estrógenos conjugados utilizados en terapias de reemplazo hormonal, tuvieron una tasa de elevación de la ALT similar a la de aquellas que no recibieron estrógenos. Debido a la cantidad limitada de sujetos que utilizaron estos otros estrógenos en estudios clínicos, se recomienda tener precaución para la administración conjunta con TECHNIVIE (*consulte Reacciones adversas [6.1]*).

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

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

5.3 Riesgos asociados con el tratamiento de combinación con ribavirina

Las advertencias y precauciones de la ribavirina, en especial la advertencia de evitar su uso en caso de embarazo, se aplican a este régimen de combinación. Consulte la información de prescripción de la ribavirina para ver una lista completa de las advertencias y precauciones para la ribavirina.

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

El uso concomitante de TECHNIVIE y ciertos fármacos puede provocar interacciones farmacológicas conocidas o posiblemente significativas, algunas de las cuales pueden producir:

- Pérdida del efecto terapéutico de TECHNIVIE y posible desarrollo de resistencia.
- Posibles reacciones adversas clínicamente significativas debido a mayores exposiciones de fármacos concomitantes o componentes de TECHNIVIE.

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

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

El componente ritonavir de TECHNIVIE es también un inhibidor de la proteasa del VIH-1 y puede seleccionar sustituciones asociadas con la resistencia al inhibidor de la proteasa del VIH-1. Todos los pacientes coinfectados por HCV/VIH-1 tratados con TECHNIVIE deben recibir también un régimen supresor con fármacos antirretrovirales para reducir el riesgo de resistencia al fármaco inhibidor de la proteasa del VIH-1.

6 REACCIONES ADVERSAS

TECHNIVIE debe administrarse con ribavirina (RBV). Consulte la información de prescripción de la ribavirina para ver una lista de las reacciones adversas asociadas con la ribavirina.

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

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

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

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

La evaluación de seguridad de TECHNIVIE se basa en los datos de un estudio clínico que incluyó 135 sujetos infectados por el HCV genotipo 4 sin cirrosis, 91 sujetos que recibieron ombitasvir 25 mg, paritaprevir 150 mg y ritonavir 100 mg (administrados como una tableta de 25 mg de ombitasvir, tres tabletas de 50 mg de paritaprevir y una cápsula de 100 mg de

ritonavir) una vez al día con ribavirina durante 12 semanas; y 44 sujetos sin cirrosis que recibieron ombitasvir 25 mg, paritaprevir 150 mg y ritonavir 100 mg (administrados como una tableta de 25 mg de ombitasvir, tres tabletas de 50 mg de paritaprevir y una cápsula de 100 mg de ritonavir) una vez al día sin ribavirina durante 12 semanas (PEARL-I).

En la Tabla 3 se enumeran las reacciones adversas que se produjeron en los sujetos tratados con ombitasvir, paritaprevir y ritonavir, con o sin ribavirina, durante 12 semanas. La mayoría de las reacciones adversas de PEARL-I fueron de gravedad leve. Ninguno de los sujetos que recibieron ombitasvir, paritaprevir y ritonavir con ribavirina tuvo una reacción adversa grave. Ninguno de los sujetos que recibieron ombitasvir, paritaprevir y ritonavir, con o sin ribavirina, interrumpió el tratamiento debido a una reacción adversa.

Tabla 3. Reacciones adversas específicas (todos los grados) con una frecuencia informada \geq 5 % en sujetos tratados con ombitasvir, paritaprevir y ritonavir, con o sin ribavirina, durante 12 semanas

Reacción adversa	PEARL-I	
	Ombitasvir, paritaprevir, ritonavir + RBV 12 semanas N = 91 %	Ombitasvir, paritaprevir, ritonavir 12 semanas N = 44 %
Astenia	29	25
Fatiga	15	7
Náuseas	14	9
Insomnio	13	5
Prurito*	7	5
Reacciones cutáneas ^{§,¶}	7	5

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

§El término agrupado "reacciones cutáneas" incluye los términos preferidos erupción, eritema, eczema, erupción maculopapular, erupción macular, dermatitis, erupción papular, exfoliación cutánea, erupción prurítica, erupción eritematosa, erupción generalizada, dermatitis alérgica, dermatitis de contacto, erupción exfoliativa, reacción de fotosensibilidad, psoriasis, reacción cutánea, úlcera y urticaria.

¶La mayoría de estos eventos se clasificaron como de gravedad leve. No hubo eventos graves ni reacciones cutáneas intensas, tal como síndrome de Stevens Johnson (Stevens Johnson Syndrome, SJS), necrólisis epidérmica tóxica (TEN), eritema multiforme (EM) o erupción por el fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS).

Anormalidades de laboratorio

Elevaciones de la ALT sérica

Ninguno de los 135 sujetos infectados por el HCV GT4 tratados con TECHNIVIE tuvo niveles de ALT sérica posteriores al inicio de más de 5 veces el límite superior de lo normal (ULN) después de iniciar el tratamiento (*consulte Advertencias y precauciones [5.2]*).

Elevaciones de la bilirrubina sérica

Se observaron elevaciones de la bilirrubina posteriores al inicio de al menos 2 veces el ULN en el 5 % (7/134) de los sujetos que recibieron TECHNIVIE, todos los cuales también recibían RBV. Estos aumentos de la bilirrubina fueron predominantemente indirectos y estuvieron relacionados con la inhibición de los transportadores de la bilirrubina OATP1B1/IB3 mediante hemólisis inducida por el paritaprevir y posiblemente por la ribavirina. Las elevaciones de la bilirrubina ocurrieron apenas después del inicio del tratamiento, con un pico en la Semana 1 del estudio, y generalmente se resolvieron con la terapia continuada. En general, las elevaciones de la bilirrubina no estuvieron asociadas con las elevaciones de la ALT sérica.

Anemia/disminución de la hemoglobina

El cambio medio desde el inicio en los niveles de hemoglobina en los sujetos tratados con TECHNIVIE en combinación con ribavirina fue -2.1 g/dl, y el cambio medio en los sujetos tratados con TECHNIVIE solo fue -0.4 g/dl. Las disminuciones de los niveles de hemoglobina se produjeron temprano en el tratamiento (Semana 1 a 2) con más reducciones hasta la Semana 3. Los valores de hemoglobina permanecieron bajos durante el resto del tratamiento y volvieron a los niveles iniciales alrededor de la Semana 4 posterior al tratamiento. Un sujeto tratado con TECHNIVIE con ribavirina tuvo una sola disminución del nivel de hemoglobina a menos de 8 g/dl durante el tratamiento. El 4 % (4/91) de los sujetos tratados con TECHNIVIE con ribavirina se sometieron a reducciones de la dosis de ribavirina para controlar la anemia/disminución de los niveles de hemoglobina; ninguno recibió una transfusión de sangre o eritropoyetina. Ningún sujeto tratado con TECHNIVIE solo tuvo un nivel de hemoglobina inferior a 8 g/dl.

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

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

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

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

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Potencial de TECHNIVIE para afectar a otros fármacos

El paritaprevir es un inhibidor del OATP1B1 y el OATP1B3, y el paritaprevir y el ritonavir son inhibidores de la proteína de resistencia al cáncer de mama (breast cancer resistance protein, BCRP) y la glucoproteína P (P-glycoprotein, P-gp). El ritonavir es un inhibidor de CYP3A4. La administración conjunta de TECHNIVIE con fármacos que son sustratos de CYP3A, P/gp, BCRP, OATP1B1 u OATP1B3 puede aumentar las concentraciones plasmáticas de tales fármacos (consulte también *Contraindicaciones* [4], *Advertencias* y *precauciones* [5.4] y *Farmacología clínica* [12.3]).

7.2 Potencial de otros fármacos para afectar a uno o más componentes de TECHNIVIE

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

7.3 Interacciones establecidas y otras interacciones farmacológicas potenciales

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

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

Tabla 4. Interacciones farmacológicas establecidas en función de ensayos de interacción farmacológica

Clase de fármaco concomitante: Nombre del fármaco	Efecto en la concentración	Comentarios clínicos
BLOQUEADORES DE RECEPTORES DE LA ANGIOTENSINA, por ejemplo:		
valsartán*, losartán*, candesartán*	↑ bloqueadores del receptor de angiotensina	Disminución de la dosis de los bloqueadores del receptor de angiotensina y monitoreo de los pacientes para signos y síntomas de hipotensión o empeoramiento de la función renal. Si se producen dichos eventos, considere la posibilidad de una reducción adicional de la dosis del bloqueador del receptor de angiotensina o el cambio a una alternativa al bloqueador del receptor de angiotensina.
ANTIARRÍTMICOS		
digoxina	↑ digoxina	Disminución de la dosis de digoxina en un 30 a 50 %. Se recomienda monitorear de manera adecuada los niveles séricos de digoxina.
amiodarona*, bepridil*, disopiramida*, flecaínida*, lidocaína (sistémica)*, mexiletina*, propafenona*, quinidina*	↑ antiarrítmicos	Se recomienda realizar un monitoreo terapéutico (si se encuentra disponible) de los antiarrítmicos cuando se administran conjuntamente con TECHNIVIE.
FÁRMACOS ANTIDIABÉTICOS		
metformina	↔ metformina	Monitoreo de signos de aparición de acidosis láctica, como dificultades respiratorias, somnolencia, malestar abdominal no específico o agravamiento de la función renal. No se recomienda el uso de metformina concomitante en pacientes con insuficiencia renal o deterioro hepático. Consulte la información de prescripción de metformina para obtener más orientación.

(continuación)

Tabla 4. continuación

Clase de fármaco concomitante: Nombre del fármaco	Efecto en la concentración	Comentarios clínicos
ANTIMICÓTICOS		
ketoconazol	↑ ketoconazol	Cuando TECHNIVIE se administra conjuntamente con ketoconazol, la dosis diaria máxima de ketoconazol debe limitarse a 200 mg por día.
voriconazol*	↓ voriconazol	No se recomienda la administración conjunta de TECHNIVIE con voriconazol, a menos que una evaluación de la relación beneficio/riesgo justifique su uso.
ANTIPESICÓTICOS		
quetiapina*	↑ quetiapina	<ul style="list-style-type: none"> Inicio del tratamiento de TECHNIVIE en pacientes que utilizan quetiapina: considere una terapia anti-HCV alternativa para evitar aumentos en la exposición a la quetiapina. Si es necesaria la administración conjunta; reduzca la dosis de quetiapina a 1/6 de la dosis actual y monitoree para detectar reacciones adversas asociadas con la quetiapina. Consulte la información de prescripción de la quetiapina para conocer las recomendaciones sobre el monitoreo de las reacciones adversas. Inicio del tratamiento de quetiapina en pacientes que toman TECHNIVIE: consulte la información de prescripción de la quetiapina para conocer la dosis inicial y el ajuste de la dosis de quetiapina.
BLOQUEADORES DEL CANAL DE CALCIO		
amlodipina, nifedipina*, diltiazem*, verapamilo*	↑ bloqueadores del canal de calcio	Disminución de la dosis del bloqueador del canal de calcio. La dosis de amlodipina debe disminuirse al menos un 50 %. Se recomienda un monitoreo clínico de los pacientes para el edema o los signos y síntomas de hipotensión. Si se producen dichos eventos, considere una reducción adicional de la dosis del bloqueador del canal de calcio o el cambio a una alternativa al bloqueador del canal de calcio.
CORTICOESTEROIDES (INHALADOS/NASALES)		
fluticasona*	↑ fluticasona	El uso concomitante de TECHNIVIE con fluticasona inhalada o nasal puede reducir las concentraciones séricas de cortisol. Deben considerarse corticosteroides alternativos, particularmente en el caso del uso prolongado.
DIURÉTICOS		
furosemida	↑ furosemida (C _{máx})	Se recomienda el monitoreo clínico de los pacientes, y se debe individualizar la terapia en función de la respuesta del paciente.
AGENTES ANTIVIRALES PARA EL VIH		
atazanavir o atazanavir/ritonavir	↑ paritaprevir	No se recomienda la administración conjunta de TECHNIVIE con atazanavir o atazanavir/ritonavir.
darunavir/ritonavir	↓ darunavir (C _{residual})	Cuando se administra conjuntamente con TECHNIVIE, se debe administrar darunavir 800 mg (sin ritonavir) al mismo tiempo que TECHNIVIE.
lopinavir/ritonavir	↑ paritaprevir	No se recomienda la administración conjunta de TECHNIVIE con lopinavir/ritonavir.
rilpivirina	↑ rilpivirina	No se recomienda la administración conjunta de TECHNIVIE con rilpivirina una vez al día debido al potencial de prolongación del intervalo QT con concentraciones más elevadas de rilpivirina.
INHIBIDORES DE LA HMG CoA REDUCTASA		
pravastatina	↑ pravastatina	Cuando TECHNIVIE se administra conjuntamente con pravastatina, la dosis de pravastatina no debe superar los 40 mg por día.

(continuación)

Tabla 4. continuación

Clase de fármaco concomitante: Nombre del fármaco	Efecto en la concentración	Comentarios clínicos
INMUNOSUPRESORES		
ciclosporina	↑ ciclosporina	Cuando se inicia la terapia con TECHNIVIE, reduzca la dosis de ciclosporina a 1/5 de la dosis de ciclosporina actual del paciente. Mida las concentraciones de ciclosporina en sangre para determinar posteriores modificaciones de la dosis. Una vez finalizada la terapia con TECHNIVIE, debe determinarse el tiempo adecuado para reanudar la dosis de ciclosporina previa a TECHNIVIE en función de la evaluación de las concentraciones de ciclosporina en sangre. Se recomienda una evaluación frecuente de la función renal y los efectos secundarios relacionados con la ciclosporina.
tacrolímús	↑ tacrolímús	Cuando se inicia la terapia con TECHNIVIE, la dosis de tacrolímús debe reducirse. No administre tacrolímús el día de inicio del tratamiento con TECHNIVIE. A partir del día siguiente al inicio del tratamiento con TECHNIVIE, reinicie el tacrolímús a una dosis reducida en función de las concentraciones de tacrolímús en sangre. La dosificación típica de tacrolímús es de 0.5 mg cada 7 días. Mida las concentraciones de tacrolímús en sangre y ajuste la dosis o la frecuencia de dosificación para determinar posteriores modificaciones de la dosis. Una vez finalizada la terapia con TECHNIVIE, debe determinarse el tiempo adecuado para reanudar la dosis de tacrolímús previa a TECHNIVIE en función de la evaluación de las concentraciones de tacrolímús en sangre. Se recomienda una evaluación frecuente de la función renal y los efectos secundarios relacionados con el tacrolímús.
AGONISTA ADRENORRECEPTOR BETA DE LARGA DURACIÓN		
salmeterol*	↑ salmeterol	No se recomienda la administración concurrente de TECHNIVIE y salmeterol. La combinación puede provocar un mayor riesgo de eventos adversos cardiovasculares asociados con el salmeterol, incluidas la prolongación del intervalo QT, palpitations y taquicardia sinusal.
RELAJANTES MUSCULARES		
carisoprodol	↓ carisoprodol ↔ meprobamato (metabolito de carisoprodol)	Aumento de la dosis si estuviera clínicamente indicado.
ciclobenzaprina	↓ ciclobenzaprina ↓ norciclobenzaprina (metabolito de ciclobenzaprina)	Aumento de la dosis si estuviera clínicamente indicado.
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS		
buprenorfina/ naloxona	↑ buprenorfina ↑ norbuprenorfina (metabolito de buprenorfina)	Debe monitorearse de cerca a los pacientes con respecto a la sedación y los efectos cognitivos.
Hidrocodona/ acetaminofén	↑ hidrocodona ↔ acetaminofén	Disminución de la dosis de hidrocodona un 50 % y monitoreo de los pacientes para detectar depresión respiratoria y sedación en intervalos frecuentes. Al finalizar la terapia con TECHNIVIE, ajuste la dosis de hidrocodona y monitoree para detectar signos de abstinencia de opiáceos.

(continuación)

Tabla 4. continuación

Clase de fármaco concomitante: Nombre del fármaco	Efecto en la concentración	Comentarios clínicos
INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES		
omeprazol	↓ omeprazol	Monitoree a los pacientes para detectar una disminución de la eficacia del omeprazol. Considere aumentar la dosis de omeprazol en los pacientes cuyos síntomas no están bien controlados; evite usar más de 40 mg diarios de omeprazol.
SEDANTES/HIPNÓTICOS		
alprazolam	↑ alprazolam	Se recomienda el monitoreo clínico de los pacientes. Se puede considerar una reducción en la dosis de alprazolam según la respuesta clínica.
diazepam	↓ diazepam ↓ nordiazepam (metabolito de diazepam)	Aumento de la dosis si estuviera clínicamente indicado.
*No se ha estudiado. Consulte <i>Farmacología clínica</i> , Tablas 7 y 8. La dirección de la flecha indica la dirección del cambio en las exposiciones (C _{máx} y AUC) (↑ = aumento de más del 20 %, ↓ = disminución de más del 20 %).		

7.4 Fármacos sin interacciones clínicamente significativas con TECHNIVIE

No se recomienda ningún ajuste de la dosis cuando TECHNIVIE se administra conjuntamente con los siguientes medicamentos: abacavir, dolutegravir, duloxetine, emtricitabina/fumarato de disoproxilo de tenofovir, escitalopram, gemfibrozil, lamivudina, metadona, anticonceptivos con progestina únicamente, raltegravir, sofosbuvir, sulfametoxazol, trimetoprima, rosuvastatina, warfarina y zolpidem.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Categoría de embarazo B

Resumen de riesgo

No se han realizado estudios adecuados y bien controlados con TECHNIVIE en mujeres embarazadas. En estudios de reproducción en animales, no se observaron datos sugestivos de teratogenicidad con la administración de ombitasvir (ratones y conejos), paritaprevir o ritonavir (ratones y ratas) en exposiciones mayores que la dosis clínica recomendada (consulte Datos). Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre predicen la respuesta humana, TECHNIVIE debe usarse durante el embarazo solo si es claramente necesario.

Cuando TECHNIVIE se administra con ribavirina, el régimen de combinación está contraindicado en mujeres embarazadas y en hombres cuyas parejas femeninas están embarazadas. Consulte la información de prescripción de la ribavirina para obtener más información sobre su uso en hombres y mujeres con capacidad de concebir.

Datos

Datos en animales

En estudios de reproducción en animales, no hubo datos sugestivos de teratogenicidad en las crías nacidas de animales tratados durante toda la preñez con ombitasvir y sus principales metabolitos humanos inactivos (M29, M36), paritaprevir o ritonavir. Para el ombitasvir, la dosis más alta analizada produjo exposiciones de aproximadamente 29 veces (ratones) o 4 veces (conejos) las exposiciones en seres humanos a la dosis clínica recomendada. Las dosis más altas de los principales metabolitos humanos inactivos analizadas produjeron, de forma similar, exposiciones aproximadamente 26 veces las exposiciones en seres humanos a la dosis clínica recomendada. Para el paritaprevir y el ritonavir, las dosis más altas analizadas produjeron exposiciones de aproximadamente 143 veces (ratones) o 12 veces (ratas) las exposiciones de paritaprevir en seres humanos a la dosis clínica recomendada.

8.3 Madres lactantes

Se desconoce si alguno de los componentes de TECHNIVIE o sus metabolitos están presentes en la leche materna. El ombitasvir y el paritaprevir y su producto de hidrólisis M13 sin modificaciones fueron los componentes predominantes observados en la leche de las ratas lactantes, sin efecto en las crías amamantadas.

Se deben considerar los beneficios de amamantar en el desarrollo y la salud, junto con la necesidad clínica de TECHNIVIE que tenga la madre, y cualquier posible efecto adverso de TECHNIVIE o de la enfermedad materna subyacente en el niño amamantado.

Cuando TECHNIVIE se administra con ribavirina, la información sobre madres lactantes de la ribavirina también se aplica a este régimen de combinación (consulte la información de prescripción de la ribavirina).

8.4 Uso pediátrico

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

8.5 Uso geriátrico

No se justifica ningún ajuste de la dosis de TECHNIVIE en pacientes geriátricos. El estudio clínico PEARL-1 no incluyó una cantidad suficiente de pacientes mayores de 65 años como para evaluar la seguridad o eficacia, o para determinar si respondían de manera distinta que los pacientes más jóvenes.

8.6 Deterioro hepático

No se requiere un ajuste de la dosis de TECHNIVIE en pacientes con deterioro hepático leve (categoría A de Child-Pugh). TECHNIVIE está contraindicado en pacientes con deterioro hepático de moderado a grave (categorías B y C de Child-Pugh) (consulte *Dosificación y administración* [2.3], *Contraindicaciones* [4], *Advertencias y precauciones* [5.1] y *Farmacología clínica* [12.3]).

8.7 Deterioro renal

No se requiere un ajuste de la dosis de TECHNIVIE en pacientes con deterioro renal leve, moderado o grave. No se ha estudiado TECHNIVIE en pacientes en diálisis. Para los pacientes que requieren de ribavirina, consulte la información de prescripción de la ribavirina para obtener información sobre su uso en pacientes con deterioro renal (consulte *Farmacología clínica* [12.3]).

10 SOBREDOSIS

En caso de sobredosis, se recomienda monitorear al paciente para detectar signos o síntomas de reacciones adversas e iniciar inmediatamente el tratamiento adecuado para los síntomas.

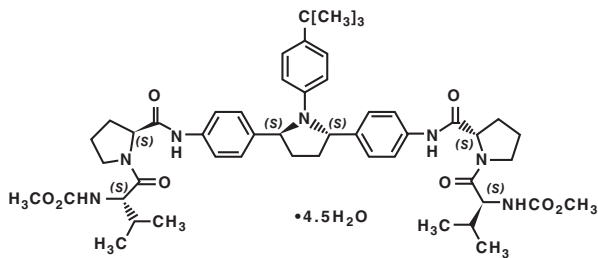
11 DESCRIPCIÓN

TECHNIVIE es una tableta de combinación de dosis fija que contiene ombitasvir, paritaprevir y ritonavir para administración oral.

Una tableta de combinación de dosis fija de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir incluye un inhibidor de la NS5A del virus de la hepatitis C (ombitasvir), un inhibidor de la proteasa NS3/4A del virus de la hepatitis C (paritaprevir) y un inhibidor del CYP3A (ritonavir) que inhibe el metabolismo del paritaprevir mediado por CYP3A, por lo que aumenta la concentración plasmática del paritaprevir.

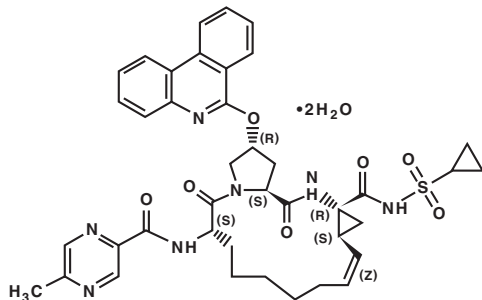
Ombitasvir

El nombre químico del ombitasvir es dimetil ((2S,5S)-1-(4-*tert*-butilfenil) pirrolidina-2,5-diil)bis[benzeno-4,1-diilcarbamoil(2S)pirrolidina-2,1-diil[(2S)-3-metil-1-oxobutano-1,2-diil]]biscarbamato hidrato. La fórmula molecular es C₅₀H₆₇N₇O₈·4.5H₂O (hidrato) y el peso molecular del principio activo es 975.20 (hidrato). El principio activo es un polvo blanco a amarillo claro a rosa claro, y es prácticamente insoluble en soluciones amortiguadoras acuosas, pero es soluble en etanol. El ombitasvir tiene la siguiente estructura molecular:



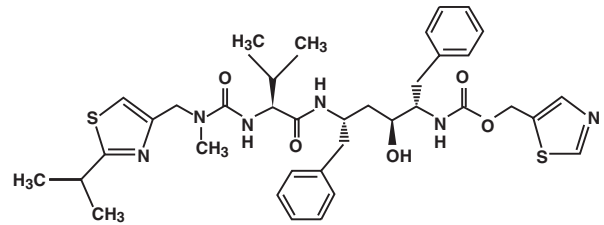
Paritaprevir

El nombre químico de paritaprevir es (2R,6S,12Z,13aS,14aR,16aS)-N-(ciclopropilsulfonil)-6-[[[(5-metilpirazina-2-il)carbonil]amino]-5,16-dioxo-2-(fenantridin-6-iloxi)-1,2,3,6,7,8,9,10,11,13a,14,15,16,16a-tetradecahidrociclopropa[e]pirrolo[1,2-a][1,4] diazociclopentadecina-14a(5H)-carboxamida dihidrato. La fórmula molecular es C₄₀H₄₃N₇O₇S·2H₂O (dihidrato) y el peso molecular del principio activo es 801.91 (dihidrato). El principio activo es un polvo blanco a blanquecino con una muy baja solubilidad en agua. El paritaprevir tiene la siguiente estructura molecular:



Ritonavir

El nombre químico del ritonavir es [5S-(5R*,8R*,10R*,11R*)]10-hidroxi-2-metil-5-(1-metietil)-1-[2-(1-metietil)-4-tiazolil]-3,6-dioxo-8,11-bis(fenilmetil)-2,4,7,12-tetraazatridecan-13-ácido oico,5-tiazolilmetil éster. La fórmula molecular es C₃₇H₄₈N₆O₅S₂ y el peso molecular del principio activo es 720.95. El principio activo es un polvo blanco a blanquecino a tostado claro, prácticamente insoluble en agua y libremente soluble en metanol y etanol. El ritonavir tiene la siguiente estructura molecular:



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

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

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

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

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

12.2 Farmacodinámica

Electrofisiología cardíaca

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

12.3 Farmacocinética

Las propiedades farmacocinéticas de los componentes de TECHNIVIE se indican en la Tabla 5. En función del análisis de farmacocinética de la población, los parámetros farmacocinéticos medianos en estado estacionario de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y dasabuvir en sujetos infectados con HCV se indican en la Tabla 6.

Tabla 5. Propiedades farmacocinéticas de los componentes de TECHNIVIE

	Ombitasvir	Paritaprevir	Ritonavir
Absorción			
T _{máx} (h)	~ 5	~ 4-5	~ 4-5
Biodisponibilidad absoluta (%)	48	53	NC
Efecto de una comida con contenido graso moderado (en relación con el ayuno) ^a	1.82 (1.61-2.05)	3.11 (2.16-4.46)	1.49 (1.23-1.79)
Efecto de una comida con contenido graso alto (respecto del ayuno) ^a	1.76 (1.56-1.99)	2.80 (1.95-4.02)	1.44 (1.19-1.73)
Acumulación ^b	De 0.90 a 1.03 veces	De 1.5 a 2 veces	
Distribución			
% de unión a las proteínas plasmáticas humanas	99.9	97 a 98.6	>99
Relación en sangre y plasma	0.49	0.7	0.6
Volumen de distribución en estado estacionario (V _{ss}) (L)	173	103	21.5 ^c
Metabolismo			
Metabolismo	hidrólisis de amidas seguida de metabolismo oxidativo	CYP3A4 (importante), CYP3A5	CYP3A (importante), CYP2D6

(continuación)

Tabla 5. continuación

	Ombitasvir	Paritaprevir	Ritonavir
Eliminación^d			
Vía más importante de eliminación	excreción biliar	metabolismo	metabolismo
t _{1/2} (h) ^e	21-25	5.5	4
% de dosis excretada por las heces ^f	90.2	88	86.4
% de dosis excretada sin cambios por las heces ^f	87.8	1.1	33.8
% de dosis excretada por la orina ^f	1.91	8.8	11.3
% de dosis excretada sin cambios por la orina ^f	0.03	0.05	3.5

NC: no corresponde/no disponible.

a. Los valores hacen referencia a las proporciones medias no en ayunas/en ayunas (intervalo de confianza del 90 %) en la exposición sistémica (AU C). Comida con contenido graso moderado de ~600 Kcal, entre 20 y 30 % de calorías de la grasa. Comida con contenido graso alto de ~900 Kcal, 60 % de calorías de la grasa.

b. Las exposiciones en equilibrio estacionario se alcanzan después de aproximadamente 12 días de dosificación.

c. Es el volumen de distribución aparente (V/F) para el ritonavir.

d. Ni el ombitasvir ni el paritaprevir ni el ritonavir inhiben el transportador de aniones orgánicos (organic anion transporter, OAT1) *in vivo* y, en función de los datos *in vitro*, no se espera que inhiban el transportador de cationes orgánicos (organic cation transporter, OCT2), el transportador de aniones orgánicos (OAT3) ni las proteínas de extrusión de fármacos múltiples y toxinas (multidrug and toxin extrusion, MATE1 y MATE2K) en concentraciones clínicamente relevantes.

e. Los valores t_{1/2} hacen referencia a la semivida media de eliminación.

f. Dosificación en estudios de equilibrio de masas: administración de una dosis única de [¹⁴C]ombitasvir; administración de una dosis única de [¹⁴C]paritaprevir conjuntamente con 100 mg de ritonavir.

Tabla 6. Parámetros farmacocinéticos en estado estacionario de ombitasvir, paritaprevir y ritonavir luego de la administración por vía oral de TECHNIVIE en sujetos infectados con el HCV

Parámetro farmacocinético ^a	Ombitasvir	Paritaprevir	Ritonavir
C _{máx} (ng/ml)	82	194	543
AUC ₀₋₂₄ (ng*h/ml)	1239	2276	6072

a. Valores medianos informados de acuerdo con el análisis de PK de la población.

Poblaciones específicas

Deterioro hepático

Se evaluó la farmacocinética de dosis única de ombitasvir, paritaprevir, ritonavir y otro fármaco antiviral en sujetos no infectados por el HCV con deterioro hepático leve (categoría A de Child-Pugh, puntaje de 5-6), deterioro hepático moderado (categoría B de Child-Pugh, puntaje de 7-9) y deterioro hepático grave (categoría C de Child-Pugh, puntaje de 10-15).

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

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

En relación con los sujetos con función hepática normal, los valores medios del AUC de paritaprevir y ritonavir aumentaron un 945 % y un 13 %, respectivamente, y los valores medios del AUC de ombitasvir disminuyeron un 54 % en sujetos con deterioro hepático grave (consulte *Dosificación y administración* [2.3], *Contraindicaciones* [4], *Advertencias y precauciones* [5.1] y *Uso en poblaciones específicas* [8.6]).

Deterioro renal

Se evaluó la farmacocinética de la dosis única de ombitasvir, paritaprevir y ritonavir en sujetos no infectados por el HCV con deterioro renal leve (CL_{er}: 60 a 89 ml/min), moderado (CL_{er}: 30 a 59 ml/min) y grave (CL_{er}: 15 a 29 ml/min).

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

En relación con los sujetos con función renal normal, los valores del AUC de ritonavir aumentaron un 40 %, mientras que los valores del AUC de ombitasvir y paritaprevir no sufrieron modificaciones en sujetos con deterioro renal leve.

En relación con los sujetos con función renal normal, los valores del AUC de ritonavir aumentaron un 76 %, mientras que los valores del AUC de ombitasvir y paritaprevir no sufrieron modificaciones en sujetos con deterioro renal moderado.

En relación con los sujetos con función renal normal, los valores del AUC de paritaprevir y ritonavir aumentaron un 25 % y 108 %, respectivamente, mientras que los valores del AUC de ombitasvir no sufrieron modificaciones en sujetos con deterioro renal grave.

Población pediátrica

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

Sexo

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

Raza/origen étnico

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

Edad

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

Interacciones farmacológicas

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

En la Tabla 7, se muestran los efectos de los fármacos analizados en la Tabla 4 sobre las exposiciones de los componentes individuales de TECHNIVIE. Para obtener información sobre las recomendaciones clínicas, consulte *Interacciones farmacológicas* (7).

Tabla 7. Interacciones farmacológicas: cambio en los parámetros farmacocinéticos de los componentes individuales de TECHNIVIE en presencia de un fármaco administrado conjuntamente

Fármaco administrado conjuntamente	Dosis del fármaco administrado conjuntamente (mg)	n	DAA	Relación (con/sin el fármaco administrado conjuntamente) de los parámetros farmacocinéticos de DAA (CI del 90 %); sin efecto = 1.00		
				C _{máx}	AUC	C _{mín}
Alprazolam ^a	0.5, dosis única	12	ombitasvir	0.98 (0.93, 1.04)	1.00 (0.96, 1.04)	0.98 (0.93, 1.04)
			paritaprevir	0.91 (0.64, 1.31)	0.96 (0.73, 1.27)	1.12 (1.02, 1.23)
			ritonavir	0.92 (0.84, 1.02)	0.96 (0.89, 1.03)	1.01 (0.94, 1.09)
Amlodipina ^a	5, dosis única	14	ombitasvir	1.00 (0.95, 1.06)	1.00 (0.97, 1.04)	1.00 (0.97, 1.04)
			paritaprevir	0.77 (0.64, 0.94)	0.78 (0.68, 0.88)	0.88 (0.80, 0.95)
			ritonavir	0.96 (0.87, 1.06)	0.93 (0.89, 0.98)	0.95 (0.89, 1.01)
Atazanavir ^b	300 una vez al día	10	ombitasvir	0.83 (0.74, 0.94)	0.91 (0.81, 1.02)	0.98 (0.87, 1.11)
			paritaprevir	2.74 (1.76, 4.27)	2.87 (2.08, 3.97)	3.71 (2.87, 4.79)
			ritonavir	0.85 (0.72, 0.99)	0.97 (0.84, 1.13)	1.45 (1.29, 1.64)
Carbamazepina ^a	200 una vez al día seguidos por 200 dos veces al día	12	ombitasvir	0.69 (0.61, 0.78)	0.69 (0.64, 0.74)	NC
			paritaprevir	0.34 (0.25, 0.48)	0.30 (0.23, 0.38)	NC
			ritonavir	0.17 (0.12, 0.24)	0.13 (0.09, 0.17)	NC
Carisoprodo ^l a	250, dosis única	14	ombitasvir	0.98 (0.92, 1.04)	0.95 (0.92, 0.97)	0.96 (0.92, 0.99)
			paritaprevir	0.88 (0.75, 1.03)	0.96 (0.85, 1.08)	1.14 (1.02, 1.27)
			ritonavir	0.94 (0.87, 1.02)	0.94 (0.88, 0.99)	0.95 (0.89, 1.03)
Ciclobenzaprina ^a	5, dosis única	14	ombitasvir	0.98 (0.92, 1.04)	1.00 (0.97, 1.03)	1.01 (0.98, 1.04)
			paritaprevir	1.14 (0.99, 1.32)	1.13 (1.00, 1.28)	1.13 (1.01, 1.25)
			ritonavir	0.93 (0.87, 0.99)	1.00 (0.95, 1.06)	1.13 (1.05, 1.21)
Ciclosporina	10, dosis única ^c	12	ombitasvir	1.06 (1.02, 1.11)	1.10 (1.07, 1.12)	1.10 (1.06, 1.14)
			paritaprevir	1.39 (1.10, 1.75)	1.46 (1.29, 1.64)	1.18 (1.08, 1.30)
			ritonavir	1.13 (0.94, 1.35)	1.20 (1.10, 1.30)	1.11 (0.89, 1.37)

(continuación)

Tabla 7. continuación

Fármaco administrado conjuntamente	Dosis del fármaco administrado conjuntamente (mg)	n	DAA	Relación (con/sin el fármaco administrado conjuntamente) de los parámetros farmacocinéticos de DAA (CI del 90 %); sin efecto = 1.00		
				C _{máx}	AUC	C _{mín}
Darunavir ^b	800 una vez al día	9	ombitasvir	1.01 (0.87, 1.17)	1.01 (0.91, 1.11)	1.06 (0.99, 1.13)
			paritaprevir	2.09 (1.35, 3.24)	1.94 (1.36, 2.75)	1.85 (1.41, 2.42)
			ritonavir	0.83 (0.68, 1.01)	0.80 (0.73, 0.87)	0.91 (0.78, 1.06)
Diazepam ^a	2, dosis única	13	ombitasvir	1.00 (0.93, 1.08)	0.98 (0.93, 1.03)	0.93 (0.88, 0.98)
			paritaprevir	0.95 (0.77, 1.18)	0.91 (0.78, 1.07)	0.92 (0.82, 1.03)
			ritonavir	1.10 (1.02, 1.19)	1.06 (0.98, 1.14)	0.98 (0.92, 1.03)
Digoxina	0.5, dosis única	11	ombitasvir	0.99 (0.95-1.04)	1.02 (0.98-1.06)	1.01 (0.98-1.05)
			paritaprevir	1.15 (0.97-1.36)	1.12 (1.00-1.25)	0.97 (0.84-1.13)
			ritonavir	1.06 (0.99-1.13)	1.01 (0.98-1.05)	0.95 (0.86-1.04)
Etinilestradiol/norgestimato	Etinilestradiol 0.035 y norgestimato 0.25 una vez al día	7 ^d	ombitasvir	1.05 (0.81, 1.35)	0.97 (0.81, 1.15)	0.96 (0.88, 1.12)
			paritaprevir	0.70 (0.40, 1.21)	0.66 (0.42, 1.04)	0.87 (0.67, 1.14)
			ritonavir	0.80 (0.53, 1.21)	0.71 (0.54, 0.94)	0.79 (0.68, 0.93)
Furosemida ^a	20, dosis única	12	ombitasvir	1.14 (1.03, 1.26)	1.07 (1.01, 1.12)	1.12 (1.08, 1.16)
			paritaprevir	0.93 (0.63, 1.36)	0.92 (0.70, 1.21)	1.26 (1.16, 1.38)
			ritonavir	1.10 (0.96, 1.27)	1.04 (0.92, 1.18)	1.07 (0.99, 1.17)
Hidrocodona/Acetaminofén ^a	5/300, dosis única	15	ombitasvir	1.01 (0.93, 1.10)	0.97 (0.93, 1.02)	0.93 (0.90, 0.97)
			paritaprevir	1.01 (0.80, 1.27)	1.03 (0.89, 1.18)	1.10 (0.97, 1.26)
			ritonavir	1.01 (0.90, 1.13)	1.03 (0.96, 1.09)	1.01 (0.93, 1.10)
Ketoconazol	400 una vez al día	12	ombitasvir	0.98 (0.92, 1.04)	1.26 (1.20, 1.32)	NC
			paritaprevir	1.72 (1.32, 2.26)	2.16 (1.76, 2.66)	NC
			ritonavir	1.27 (1.11, 1.45)	1.51 (1.36, 1.68)	NC
Lopinavir/ritonavir	400/100 dos veces al día	18	ombitasvir	1.07 (1.01, 1.13)	1.25 (1.19, 1.32)	1.48 (1.39, 1.57)
			paritaprevir	4.76 (3.54, 6.39)	6.10 (4.30, 8.67)	12.33 (7.30, 20.84)
			ritonavir	1.74 (1.39, 2.17)	2.78 (2.42, 3.20)	10.02 (7.66, 13.11)
Lopinavir/ritonavir ^c	800/200 una vez al día	11	ombitasvir	0.97 (0.87, 1.08)	1.09 (1.00, 1.19)	1.24 (1.13, 1.35)
			paritaprevir	1.78 (1.26, 2.52)	3.55 (2.37, 5.32)	14.78 (9.41, 23.23)
			ritonavir	1.80 (1.30, 2.48)	3.09 (2.36, 4.06)	23.16 (15.55, 34.51)
Omeprazol	40 una vez al día	12	ombitasvir	0.96 (0.81, 1.14)	1.00 (0.88, 1.12)	0.97 (0.89, 1.107)
			paritaprevir	1.02 (0.64, 1.62)	0.93 (0.64, 1.34)	0.83 (0.67, 1.04)
			ritonavir	1.06 (0.95, 1.18)	1.07 (0.96, 1.21)	1.07 (0.97, 1.18)

(continuación)

Tabla 7. continuación

Fármaco administrado conjuntamente	Dosis del fármaco administrado conjuntamente (mg)	n	DAA	Relación (con/sin el fármaco administrado conjuntamente) de los parámetros farmacocinéticos de DAA (CI del 90 %); sin efecto = 1.00		
				C _{máx}	AUC	C _{mín}
Pravastatina	10 una vez al día	10	ombitasvir	0.98 (0.90, 1.06)	0.94 (0.88, 1.02)	0.97 (0.90, 1.03)
			paritaprevir	1.44 (1.15, 1.81)	1.33 (1.09, 1.62)	1.28 (0.83, 1.96)
			ritonavir	1.37 (1.05, 1.79)	1.37 (0.84, 2.24)	0.85 (0.76, 0.96)
Rilpivirina ^a	25 una vez al día (mañana) ^f	10	ombitasvir	1.11 (1.02, 1.20)	1.09 (1.04, 1.14)	1.05 (1.01, 1.08)
			paritaprevir	1.30 (0.94, 1.81)	1.23 (0.93, 1.64)	0.95 (0.84, 1.07)
			ritonavir	1.10 (0.98, 1.24)	1.08 (0.93, 1.27)	0.97 (0.91, 1.04)
Tacrolimús	0.5, dosis única ^g	11	ombitasvir	0.94 (0.89, 1.00)	0.95 (0.91, 1.00)	0.95 (0.92, 0.99)
			paritaprevir	0.71 (0.55, 0.91)	0.79 (0.69, 0.92)	0.84 (0.74, 0.97)
			ritonavir	0.884 (0.76, 0.93)	0.89 (0.85, 0.93)	1.04 (0.96, 1.13)

- a. Interacción evaluada en estudios con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir más dasabuvir; resultados extrapolados a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
- b. El atazanavir o darunavir administrado con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir por la mañana se comparó con el atazanavir o darunavir administrado con 100 mg de ritonavir por la mañana.
- c. Se administraron 10 mg de ciclosporina con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en el grupo de prueba y 100 mg de ciclosporina en el grupo de referencia sin ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
- d. Los datos que se muestran son datos combinados para ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con (N = 3) y sin (N = 4) dasabuvir.
- e. Lopinavir/ritonavir administrados por la noche, 12 horas después de la dosis matutina de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
- f. Se observaron cambios similares al administrar la rilpivirina por la noche con alimentos o 4 horas después de los alimentos.
- g. Se administraron 0.5 mg de tacrolimús con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en el grupo de prueba y 2 mg de tacrolimús en el grupo de referencia sin ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
- NC: no corresponde/no disponible; DAA: agente antiviral de acción directa (direct-acting antiviral agent); CI: intervalo de confianza (confidence interval)
- Las dosis de ombitasvir, paritaprevir y ritonavir fueron de 25 mg, 150 mg y 100 mg, respectivamente. Para los estudios realizados con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir más dasabuvir, las dosis de dasabuvir fueron de 250 mg o 400 mg (ambas dosis mostraron exposiciones similares).
- Se administró ombitasvir, paritaprevir y ritonavir una vez al día (y, cuando correspondía, se administró dasabuvir dos veces al día) en todos los estudios anteriores, salvo en los estudios con ketoconazol y carbamazepina, que usaron dosis únicas.

La Tabla 8 resume el efecto de TECHNIVIE en la farmacocinética de fármacos administrados conjuntamente que presentaron cambios clínicamente relevantes. Para obtener información sobre las recomendaciones clínicas, consulte *Interacciones farmacológicas (7)*.

Tabla 8. Interacciones farmacológicas: cambio en los parámetros farmacocinéticos del fármaco administrado conjuntamente en presencia de TECHNIVIE

Fármaco administrado conjuntamente	Dosis del fármaco administrado conjuntamente (mg)	n	Relación (con/sin TECHNIVIE) de los parámetros farmacocinéticos de los fármacos administrados conjuntamente (CI del 90 %); sin efecto = 1.00		
			C _{máx}	AUC	C _{mín}
Alprazolam ^a	0.5, dosis única	12	1.09 (1.03, 1.15)	1.34 (1.15, 1.55)	NC
Amlodipina ^a	5, dosis única	14	1.26 (1.11, 1.44)	2.57 (2.31, 2.86)	NC
Atazanavir ^b	300 una vez al día	11	0.90 (0.83, 0.97)	0.93 (0.85, 1.02)	0.81 (0.72, 0.91)

(continuación)

Tabla 8. continuación

Buprenorfina	Buprenorfina: 4 a 24 una vez al día y naloxona: 1 a 6 una vez al día	11	1.19 (1.01, 1.40) ^c	1.51 (1.27, 1.78) ^c	1.65 (1.30, 2.08) ^c
Norbuprenorfina			1.82 (1.41, 2.36) ^c	2.11 (1.65, 2.70) ^c	1.87 (1.48, 2.36) ^c
Naloxona			0.99 (0.84, 1.16) ^c	1.11 (0.91, 1.37) ^c	NC
Carbamazepina ^a	200 una vez al día seguidos por 200 dos veces al día	12	1.10 (1.07, 1.14)	1.17 (1.13, 1.22)	1.35 (1.27, 1.45)
Metabolito de carbamazepina, carbamazepina-10,11-epóxido (CBZE)			0.84 (0.82, 0.87)	0.75 (0.73, 0.77)	0.57 (0.54, 0.61)
Carisoprodol ^a	250, dosis única	14	0.54 (0.47, 0.63)	0.62 (0.55, 0.70)	NC
Metabolito de carisoprodol, meprobamato			1.17 (1.10, 1.25)	1.09 (1.03, 1.16)	NC
Ciclobenzaprina ^a	5, dosis única	14	0.68 (0.61, 0.75)	0.60 (0.53, 0.68)	NC
Metabolito de ciclobenzaprina: norciclobenzaprina			1.03 (0.87, 1.23)	0.74 (0.64, 0.85)	NC
Ciclosporina	10, dosis única ^d	12	0.83 (0.72, 0.94) ^c	4.28 (3.66, 5.01) ^c	12.85 (10.61, 15.55) ^c
Darunavir ^b	800 una vez al día	9	0.99 (0.92, 1.08)	0.92 (0.84, 1.00)	0.74 (0.63, 0.88)
Diazepam ^a	2, dosis única	13	1.18 (1.07, 1.30)	0.78 (0.73, 0.82)	NC
Metabolito de diazepam: nordiazepam			1.10 (1.03, 1.19)	0.56 (0.45, 0.70)	NC
Digoxina	0.5, dosis única	11	1.58 (1.43-1.73)	1.36 (1.21-1.53)	1.24 (1.07-1.43)
Etinilestradiol ^e	Etinilestradiol 0.035 y norgestimato 0.25 una vez al día	8	1.16 (0.90, 1.50)	1.06 (0.96, 1.17)	1.12 (0.94, 1.33)
Norelgestromina ^e		9	2.01 (1.77, 2.29)	2.60 (2.30, 2.95)	3.11 (2.51, 3.85)
Norgestrel ^e		9	2.26 (1.91, 2.67)	2.54 (2.09, 3.09)	2.93 (2.39, 3.57)
Furosemida ^a	20, dosis única	12	1.42 (1.17, 1.72)	1.08 (1.00, 1.17)	NC
Hidrocodona ^a	5, dosis única	15	1.27 (1.14, 1.40)	1.90 (1.72, 2.10)	NC
Ketoconazol	400 una vez al día	12	1.10 (1.05, 1.16)	2.05 (1.93, 2.18)	NC
Lopinavir/ritonavir ^f	400/100 dos veces al día	18	1.06 (0.99, 1.14)	1.13 (1.09, 1.17)	1.34 (1.26, 1.42)
Lopinavir/ritonavir ^{f, g}	800/200 una vez al día	12	1.05 (0.95, 1.17)	1.17 (1.09, 1.26)	3.50 (2.69, 4.56)
Omeprazol	40 una vez al día	12	0.48 (0.29, 0.78)	0.46 (0.27, 0.77)	NC
Pravastatina	10 una vez al día	10	1.43 (1.09, 1.88)	1.76 (1.46, 2.13)	NC
Rilpivirina ^a	25 una vez al día (mañana) ^h	8	2.55 (2.08, 3.12)	3.25 (2.80, 3.77)	3.62 (3.12, 4.21)
Tacrolimús	0.5, dosis única ⁱ	11	4.27 (3.49, 5.22) ^c	85.81 (67.88, 108.49) ^c	24.61 (19.69, 30.77) ^c

Tabla 8. continuación

a. Interacción evaluada en estudios con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir más dasabuvir; resultados extrapolados a ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
b. El atazanavir o darunavir administrado con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir por la mañana se comparó con el atazanavir o darunavir administrado con 100 mg de ritonavir por la mañana.
c. Se informaron los parámetros normalizados para la dosis.
d. Se administraron 10 mg de ciclosporina con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en el grupo de prueba y 100 mg de ciclosporina en el grupo de referencia sin ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
e. Los datos que se muestran son datos combinados para ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con (N = 3) y sin (N = 6) dasabuvir.
f. Se informan los parámetros de lopinavir.
g. Lopinavir/ritonavir administrados por la noche, 12 horas después de la dosis matutina de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
h. Se observaron aumentos similares cuando la rilpivirina se administró por la noche con alimentos o 4 horas después de los alimentos.
i. Se administraron 0.5 mg de tacrolimús con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en el grupo de prueba y 2 mg de tacrolimús en el grupo de referencia sin ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
NC: no corresponde/no disponible; CI: intervalo de confianza.
Las dosis de ombitasvir, paritaprevir y ritonavir fueron de 25 mg, 150 mg y 100 mg, respectivamente. Para los estudios realizados con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir más dasabuvir, las dosis de dasabuvir fueron de 250 mg o 400 mg (ambas dosis mostraron exposiciones similares).
Se administró ombitasvir, paritaprevir y ritonavir una vez al día (y, cuando correspondía, se administró dasabuvir dos veces al día) en todos los estudios anteriores, salvo en los estudios con ketoconazol y carbamazepina, que usaron dosis únicas.

12.4 Microbiología

Mecanismo de acción

TECHNIVIE combina dos agentes antivirales de acción directa con diferentes mecanismos de acción y perfiles de resistencia no superpuestos, para combatir el HCV en múltiples pasos del ciclo de vida viral.

Ombitasvir

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

Paritaprevir

El paritaprevir es un inhibidor de la proteasa NS3/4A del HCV que es necesaria para la escisión proteolítica de la poliproteína codificada del HCV (en formas maduras de las proteínas NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B) y es esencial para la replicación viral. En un análisis bioquímico, el paritaprevir inhibió la actividad proteolítica de una enzima recombinante de la proteasa NS3/4A del HCV genotipo 4a con un valor de IC₅₀ de 0.16 nM.

Actividad antiviral

Ombitasvir

Los valores de EC₅₀ de ombitasvir contra los replicones del HCV que contenían NS5A de un aislado único de cada genotipo 4a y 4d fueron de 1.7 pM y 0.38 pM, respectivamente. El ombitasvir presentó una mediana del valor de EC₅₀ de 0.21 pM (intervalo de 0.10 pM a 0.36 pM; n = 9) contra los replicones del HCV transitorios con genes NS5A de un panel de aislados del genotipo 4a de sujetos sin tratamiento previo.

Paritaprevir

Los valores de EC₅₀ de paritaprevir contra los replicones del HCV que contenían NS3 de un aislado único de cada genotipo 4a y 4d fueron 0.09 nM y 0.015 nM, respectivamente.

Ritonavir

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

Resistencia

En cultivo celular

La exposición de los replicones del HCV genotipo 4a a ombitasvir o paritaprevir provocó la emergencia de replicones resistentes al fármaco que portaban sustituciones de aminoácidos en NS5A o NS3, respectivamente. Las sustituciones de aminoácidos en NS5A o NS3 seleccionados en los cultivos celulares o identificados en el estudio clínico PEARL-I se caracterizaron fenotípicamente en los replicones del genotipo 4.

Para el ombitasvir, en un replicón del HCV genotipo 4a, la sustitución de NS5A, L28V, redujo la actividad antiviral del ombitasvir en 21 veces. En un replicón del HCV genotipo 4d, las sustituciones L28V sola y L28V en combinación con T58S redujeron la actividad antiviral del ombitasvir en 310 y 760 veces, respectivamente. La actividad del ombitasvir contra un replicón del HCV genotipo 4d no se redujo por un polimorfismo T58P, lo cual representa la secuencia de consenso observada en esta posición para los sujetos con HCV genotipo 4a y 4d en PEARL-I.

Para el paritaprevir, en un replicón del HCV genotipo 4a, las sustituciones de NS3, R155C, A156T/V y D168H/V redujeron la actividad antiviral del paritaprevir en 40 a 323 veces. En un replicón del HCV genotipo 4d, las sustituciones de NS3, Y56H y D168V, redujeron la actividad antiviral del paritaprevir en 8 y 313 veces, respectivamente, mientras que una combinación de Y56H y D168V redujo la actividad del paritaprevir en 12,533 veces.

En estudios clínicos

En el estudio clínico PEARL-I, tres sujetos con infección por el HCV genotipo 4 experimentaron una falla virológica (2 con una recidiva posterior al tratamiento, 1 con una falla durante el tratamiento). Las 3 fallas virológicas se observaron en un régimen con paritaprevir/ritonavir y ombitasvir sin ribavirina. Se detectaron sustituciones emergentes del tratamiento asociadas con la resistencia al momento de la falla en los 3 sujetos; y estas incluyeron D168V (con o sin Y56H) en NS3, y L28S y L28V (con o sin M31I o T58S) en NS5A.

Persistencia de las sustituciones asociadas con la resistencia

No se ha estudiado la persistencia de las sustituciones de aminoácidos asociadas con la resistencia a ombitasvir o paritaprevir en NS5A o NS3, respectivamente, para el HCV genotipo 4. En el HCV genotipo 1, se observó la persistencia de las sustituciones asociadas con la resistencia a ombitasvir o paritaprevir durante 24 o 48 semanas después del tratamiento en sujetos que experimentaron falla virológica con regímenes que contenían ombitasvir y paritaprevir. Se desconoce el impacto clínico a largo plazo de la emergencia o persistencia del virus que contiene sustituciones asociadas con la resistencia a ombitasvir o paritaprevir.

Efecto de los polimorfismos iniciales del HCV en la respuesta al tratamiento

Los análisis filogenéticos de secuencias de HCV de sujetos infectados por el genotipo 4 del estudio clínico PEARL-I identificaron 7 subtipos de HCV genotipo 4 (4a, 4b, 4c, 4d, 4f, 4g/4k, 4o). La mayoría de los sujetos estaban infectados por el subtipo 4a (38 %) o 4d (52 %); entre 1 y 7 sujetos estaban infectados por cada uno de los otros subtipos del genotipo 4. Entre los sujetos inscritos en los centros del estudio de EE. UU., 16/18 (89 %) estaban infectados por el HCV subtipo 4a; un sujeto estaba infectado por el subtipo 4c y otro por el subtipo 4d. Tres sujetos que experimentaron falla virológica con el régimen que contenía paritaprevir/ritonavir y ombitasvir sin ribavirina estaban infectados por el HCV subtipo 4d.

No se espera que los polimorfismos iniciales del HCV tengan un impacto en la probabilidad de alcanzar una respuesta virológica sostenida (sustained virologic response, SVR) cuando se usan las tabletas de TECHNIVIE™ (ombitasvir, paritaprevir y ritonavir) de la manera recomendada en el tratamiento de pacientes infectados por HCV genotipo 4, en función de las bajas tasas de falla virológica observadas en PEARL-I.

Resistencia cruzada

Se puede producir una resistencia cruzada entre los inhibidores de NS5A y entre los inhibidores de la proteasa NS3/4A dentro de cada clase individual. No se ha estudiado el impacto de la experiencia del tratamiento previo con ombitasvir o paritaprevir sobre la eficacia de otros inhibidores de NS5A o inhibidores de la proteasa NS3/4A. Tampoco se ha estudiado la eficacia de TECHNIVIE en sujetos cuyo tratamiento previo con otro inhibidor de NS5A, inhibidor de la proteasa NS3/4A o inhibidor de NS5B haya fracasado.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogenia, mutagenia, deterioro de la fertilidad

Carcinogenia y mutagenia

Ombitasvir

El ombitasvir no fue carcinogénico en un estudio de ratones transgénicos de 6 meses hasta la dosis más alta analizada (150 mg por kg por día).

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

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

Paritaprevir/ritonavir

El paritaprevir/ritonavir no fue carcinogénico en un estudio de ratones transgénicos de 6 meses hasta la dosis más alta analizada (300/30 mg por kg por día). De forma similar, el paritaprevir/ritonavir no fue carcinogénico en un estudio de 2 años en ratas hasta la dosis más alta analizada (300/30 mg por kg por día), lo que provocó exposiciones al paritaprevir aproximadamente 11 veces mayores que en los seres humanos a 150 mg.

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

TECHNIVIE se administra con ribavirina. Consulte la información de prescripción de la ribavirina para obtener información sobre la carcinogenia y mutagenia.

Deterioro de la fertilidad

Ombitasvir

El ombitasvir no presentó efectos en la viabilidad embrionaria ni en la fertilidad al evaluarse en ratones hasta la dosis más alta de 200 mg por kg por día. Las exposiciones al ombitasvir con esta dosis fueron de aproximadamente 26 veces la exposición en los seres humanos a la dosis clínica recomendada.

Paritaprevir/ritonavir

El paritaprevir/ritonavir no presentó efectos en la viabilidad embrionaria ni en la fertilidad al evaluarse en ratas hasta la dosis más alta de 300/30 mg por kg por día. Las exposiciones al paritaprevir con esta dosis fueron de aproximadamente 3 a 8 veces la exposición en los seres humanos a la dosis clínica recomendada.

TECHNIVIE se administra con ribavirina. Consulte la información de prescripción de la ribavirina para obtener información sobre el deterioro de la fertilidad.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Resultados de los ensayos clínicos en adultos con infección crónica por HCV GT4 sin cirrosis

Se evaluó la eficacia y seguridad de TECHNIVIE en un único ensayo clínico en sujetos con infección crónica por el virus de la hepatitis C (HCV) genotipo 4 (GT4). PEARL-I fue un ensayo aleatorizado, global, multicéntrico y abierto en el cual se inscribieron 135 adultos con infección por el HCV GT4 sin cirrosis, que no habían recibido tratamiento previo o no habían logrado una respuesta virológica con un tratamiento previo con interferón pegilado/ribavirina (pegIFN/RBV). Se prohibió la exposición previa a antivirales del HCV de acción directa. Los sujetos sin tratamiento previo fueron aleatorizados en una relación de 1:1 para recibir una tableta de 25 mg de ombitasvir, tres tabletas de 50 mg de paritaprevir y una cápsula de 100 mg de ritonavir una vez al día con alimentos, con o sin ribavirina durante 12 semanas. Los sujetos con tratamiento previo con pegIFN/RBV recibieron una tableta de 25 mg de ombitasvir, tres tabletas de 50 mg de paritaprevir y una cápsula de 100 mg de ritonavir una vez al día con alimentos en combinación con ribavirina durante 12 semanas. La dosificación de ribavirina fue de 1000 mg por día para los sujetos con un peso menor de 75 kg o 1200 mg por día para los sujetos con un peso mayor o igual a 75 kg. El criterio de valoración primario fue la respuesta virológica sostenida definida como un ARN del HCV por debajo del límite de cuantificación inferior (lower limit of quantification, LLOQ) 12 semanas después del final del tratamiento (SVR12) evaluada mediante la prueba del HCV COBAS TaqMan (versión 2.0), para su uso con el sistema de alta pureza, que tiene un LLOQ de 25 UI por ml.

Los sujetos infectados por el HCV GT4 tenían una mediana de edad de 51 años (intervalo: 19 a 70); el 64 % eran sujetos sin tratamiento previo; el 17 % tenían una respuesta nula previa con pegIFN/RBV; el 7 % tenían una respuesta parcial previa con pegIFN/RBV; el 13 % tenían una recidiva previa con pegIFN/RBV; el 65 % eran hombres; el 9 % eran negros; el 14 % tenían un índice de masa corporal de al menos 30 kg por m²; el 70 % tenían niveles iniciales de ARN del HCV de al menos 800,000 UI por ml; el 79 % tenían el genotipo IL28B (rs12979860) no CC; y el 7 % tenían fibrosis puente (F3).

La Tabla 9 presenta las tasas de SVR12.

Tabla 9. SVR12 para sujetos infectados por el HCV genotipo 4 sin cirrosis

Resultado del tratamiento	Ombitasvir + paritaprevir + ritonavir con RBV durante 12 semanas		Ombitasvir + paritaprevir + ritonavir durante 12 semanas
	Sin tratamiento previo	Con tratamiento previo	Sin tratamiento previo
	% (n/N)	% (n/N)	% (n/N)
SVR12 total	100 % (42/42)	100 % (49/49)	91 % (40/44)
Resultado para los sujetos sin SVR12			
VF durante el tratamiento ^a	0 % (0/42)	0 % (0/49)	2 % (1/44)
Recidiva ^b	0 % (0/42)	0 % (0/49)	5 % (2/42)
Otro ^c	0 % (0/42)	0 % (0/49)	2 % (1/44)

VF = falla virológica (virologic failure)

a. La VF durante el tratamiento se definió como un HCV confirmado ≥ 25 UI/ml después de un ARN del HCV < 25 UI/ml durante el tratamiento, un aumento confirmado de $> 1 \log_{10}$ UI/ml en el ARN del HCV con respecto al punto más bajo durante el tratamiento, o un ARN del HCV ≥ 25 UI/ml persistente durante el tratamiento con al menos 6 semanas de tratamiento.

b. La recidiva se definió como un ARN del HCV confirmado ≥ 25 UI/ml posterior al tratamiento antes o durante el intervalo de SVR12 entre sujetos con un ARN del HCV menor que 25 UI/ml en la última observación durante al menos 11 semanas de tratamiento.

c. "Otro" incluye sujetos que no lograron una SVR12, pero que no experimentaron VF durante el tratamiento ni recidiva (p. ej., perdido para el seguimiento).

Entre los 131 sujetos infectados por el HCV GT4 en PEARL-I que lograron una SVR12, hubo datos de respuestas virológicas en la semana 24 posterior al tratamiento de 129 sujetos, y 129/129 (100 %) sujetos mantuvieron su respuesta durante 24 semanas después del tratamiento (SVR24).

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

TECHNIVIE se entrega en una caja mensual para un total de 28 días de terapia. Cada caja mensual contiene cuatro cajas semanales. Cada caja semanal contiene siete paquetes de dosis diarias.

Cada paquete de dosis diaria, resistente a la manipulación de los niños, contiene dos tabletas de TECHNIVIE. El número NDC es 0074-3082-28.

TECHNIVIE es una tableta de color rosado, recubierta con película, de forma oblonga biconvexa, con los caracteres grabados "AV1" grabados en la lado. Cada tableta contiene 12.5 mg de ombitasvir, 75 mg de paritaprevir y 50 mg de ritonavir.

Almacenar a 30 °C (86 °F) o menos.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA EL PACIENTE

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

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

Riesgo de elevación de ALT o descompensación e insuficiencia hepática

Informe a los pacientes que deben estar atentos a los signos de advertencia tempranos de inflamación o insuficiencia hepáticas, como fatiga, debilidad, falta de apetito, náuseas y vómitos; así como a los signos tardíos, como ictericia, confusión, hinchazón abdominal y cambio de coloración en las heces; y que deben consultar a su profesional de atención médica de inmediato si se producen dichos síntomas (*consulte Advertencias y precauciones [5.1 y 5.2] y Reacciones adversas [6.1]*).

Embarazo

Aconseje a los pacientes evitar embarazos durante el tratamiento y en el plazo de 6 meses de finalizar el tratamiento de TECHNIVIE con ribavirina. Informe a los pacientes que deben notificar a su médico de inmediato en caso de embarazo (*consulte Uso en poblaciones específicas [8.1]*).

Interacciones farmacológicas

Informe a los pacientes que TECHNIVIE puede interactuar con algunos fármacos; por consiguiente, se debe aconsejar a los pacientes que informen a su médico sobre el uso de cualquier medicamento, tanto de venta bajo receta como de venta libre, o productos a base de hierbas (*consulte Contraindicaciones [4], Advertencias y precauciones [5.4] e Interacciones farmacológicas [7]*).

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

Administración

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

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

TECHNIVIE está fabricado por AbbVie Inc., North Chicago, IL 60064.

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

© 2016 AbbVie Inc. Todos los derechos reservados.

Ref.: 03-B365

060-1862919 **VERSIÓN MAESTRA EN INGLÉS**

060-1870038 **VERSIÓN MAESTRA EN ESPAÑOL**

abbvie

GUÍA DEL MEDICAMENTO TECHNIVIE™ (TEK-ni-vee) (tabletas de ombitasvir, paritaprevir y ritonavir)

Importante: TECHNIVIE se toma en combinación con ribavirina. También debe leer la Guía del medicamento que acompaña a la ribavirina.

¿Cuál es la información más importante que debo saber acerca de TECHNIVIE?

TECHNIVIE puede causar problemas hepáticos graves, especialmente en las personas con ciertos tipos de cirrosis. Estos problemas hepáticos graves pueden hacer que se necesite un trasplante de hígado o incluso pueden provocar la muerte.

TECHNIVIE puede causar aumentos en los resultados de los análisis de sangre de la función hepática, especialmente si usa medicamentos que contengan etinilestradiol (como algunos productos anticonceptivos).

- Debe interrumpir el uso de medicamentos que contienen etinilestradiol antes de empezar el tratamiento con TECHNIVIE. Consulte la sección “¿Quién no debe tomar TECHNIVIE?” para ver una lista de estos medicamentos.
- Si usted usa estos medicamentos como un método anticonceptivo, debe utilizar otro método anticonceptivo durante el tratamiento con TECHNIVIE y durante unas 2 semanas después de finalizar el tratamiento con TECHNIVIE. Su médico le indicará cuándo puede empezar a tomar los medicamentos que contengan etinilestradiol.
- Su médico le debe realizar análisis de sangre para verificar la función hepática durante las primeras 4 semanas y después según sea necesario, durante el tratamiento con TECHNIVIE.
- Su médico puede decirle que deje de tomar TECHNIVIE si usted desarrolla signos o síntomas de problemas de hígado.
- Informe de inmediato a su médico si desarrolla cualquiera de los siguientes síntomas, o si estos empeoran durante el tratamiento con TECHNIVIE:
 - cansancio
 - debilidad
 - pérdida de apetito
 - náuseas y vómitos
 - color amarillento de la piel o los ojos
 - cambios de color en las deposiciones
 - confusión
 - hinchazón de la zona del estómago

¿Qué es TECHNIVIE?

- TECHNIVIE es un medicamento de venta bajo receta que se usa con ribavirina para tratar a personas con infección crónica (de larga duración) por el virus de la hepatitis C (HCV) genotipo 4 sin cirrosis. También debe leer la Guía del medicamento de la ribavirina.
- TECHNIVIE no está indicado en personas con ciertos tipos de problemas de hígado.
- Cada tableta de TECHNIVIE contiene los medicamentos ombitasvir, paritaprevir y ritonavir.

Se desconoce si TECHNIVIE es seguro y efectivo en niños menores de 18 años.

¿Quién no debe tomar TECHNIVIE?

No tome TECHNIVIE si:

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

¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar TECHNIVIE?

Antes de tomar TECHNIVIE informe a su médico acerca de todas sus enfermedades, incluido:

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

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

- Puede pedirle a su médico o a su farmacéutico una lista de los medicamentos que interactúan con TECHNIVIE.
- **No comience a utilizar un nuevo medicamento sin informar a su médico.** Su médico puede informarle si es seguro tomar TECHNIVIE con otros medicamentos.
- Cuando termine el tratamiento con TECHNIVIE:
 - Si su médico cambió la dosis de cualquiera de sus medicamentos habituales durante el tratamiento con TECHNIVIE: pregúntele a su médico cuándo debe volver a administrar la dosis original después de terminar el tratamiento con TECHNIVIE.
 - Si su médico le dijo que deje de utilizar alguno de sus medicamentos habituales durante el tratamiento con TECHNIVIE: pregúntele a su médico si debe empezar a usar de nuevo esos medicamentos después de terminar el tratamiento con TECHNIVIE.

¿Cómo debo tomar TECHNIVIE?

- Tome TECHNIVIE exactamente como se lo indique su médico. No cambie su dosis a menos que su médico le indique que la cambie.
- No deje de tomar TECHNIVIE sin hablar antes con su médico.
- Tome 2 tabletas de TECHNIVIE todos los días por la mañana con una comida.
- Si toma demasiado TECHNIVIE, llame a su médico o acuda a la sala de emergencias más cercana inmediatamente.
- TECHNIVIE se presenta en **cajas mensuales que contienen medicación suficiente para 28 días**.
 - Cada caja mensual de TECHNIVIE contiene **4 cajas más pequeñas**.
 - Cada una de las 4 cajas más pequeñas contiene suficientes **paquetes de dosis diarias** del medicamento resistentes a la manipulación de los niños para **7 días (1 semana)**.
 - Cada paquete de **dosis diaria** contiene todo su medicamento TECHNIVIE para **1 día (2 tabletas)**.
 - Siga las instrucciones de cada paquete de dosis diaria acerca de cómo retirar las tabletas.
 - Es importante que no se olvide de las dosis de TECHNIVIE durante el tratamiento ni las omita.
 - Si toma demasiado TECHNIVIE, llame a su médico o acuda al hospital o a la sala de emergencias más cercanos inmediatamente.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de TECHNIVIE?

TECHNIVIE puede provocar efectos secundarios graves. Consulte “¿Cuál es la información más importante que debo saber acerca de TECHNIVIE?”.

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

- sensación de debilidad
- náuseas
- cansancio
- trastornos del sueño

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

¿Cómo debo almacenar TECHNIVIE?

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

Conserve TECHNIVIE y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre el uso seguro y efectivo de TECHNIVIE

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

¿Cuáles son los ingredientes de TECHNIVIE?

Ingredientes activos: ombitasvir, paritaprevir y ritonavir.

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

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

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

Para obtener más información, visite www.technivie.com o llame al 1-844-283-2464.

Esta Guía del medicamento fue aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos. Publicada: junio de 2016

Ref.: 03-B365

060-1862919 **VERSIÓN MAESTRA EN INGLÉS**

060-1870038 **VERSIÓN MAESTRA EN ESPAÑOL**

abbvie