CECMED
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE MEDICAMENTOS, EQUIPOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS
Ministerio de Salud Pública de Cuba

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	LEDIPASVIR Y SOFOSBUVIR
Forma farmacéutica:	Tableta revestida
Fortaleza:	--
Presentación:	Estuche por un frasco de PEAD con 28 tabletas revestidas.
Titular del Registro Sanitario, país:	ALFARMA S.A., Panamá, República de Panamá.
Fabricante, país:	NATCO PHARMA LIMITED, Telangana, India.
Número de Registro Sanitario:	M-20-029-J05
Fecha de Inscripción:	29 de abril de 2020
Composición:	
Cada tableta revestida contiene	
Ledipasvir	90,0 mg
Sofosbuvir	400,0 mg
Lactosa monohidratada	165,0 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas.

Ledipasvir y sofosbuvir tabletas se indica para el tratamiento de hepatitis crónica C (HCC) en adultos.

Para consultar la actividad específica para el virus de hepatitis C (VHC).

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a las sustancias activas o a cualquiera de los excipientes. Coadministración con rosuvastatina o hierba de San Juan (Hypericum perforatum).

Precauciones:

Ledipasvir y sofosbuvir tabletas no debe administrarse concomitantemente con otros medicamentos que contengan sofosbuvir.

Actividad específica según genotipo

Sobre las pautas recomendadas con diversos genotipos de VHC, Sobre la actividad virológica según genotipo específica y clínica.

Los datos clínicos para apoyar el uso de las tabletas de ledipasvir y sofosbuvir en los pacientes infectados con el genotipo 3 de VHC son limitados. La eficacia relativa de un régimen de 12 semanas que consistía en ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina, comparada con un régimen de 24 semanas de sofosbuvir + ribavirina no se ha investigado. Se aconseja una terapia conservadora de 24 semanas para todos los pacientes con genotipo 3 con tratamiento previo y en los pacientes con genotipo 3 sin ningún tratamiento previo y con cirrosis.

Los datos clínicos para apoyar el uso de las tabletas de ledipasvir y sofosbuvir en los pacientes infectados con el genotipo 2 y 6 de HCV son limitados.

Advertencias especiales y precauciones de uso.

Bradicardia severa y bloqueo cardiaco

Casos de bradicardia severa y bloqueo cardiaco se han observado cuando ledipasvir y sofosbuvir tabletas se utiliza con amiodarona concomitante con o sin otros fármacos para disminuir la frecuencia cardiaca. El mecanismo no se ha establecido.

El uso concomitante de la amiodarona fue limitado con el desarrollo clínico del sofosbuvir más los antivirales de actuación directa (DAAs). Los casos son potencialmente peligrosos para la vida, por lo tanto la amiodarona se debe utilizar solamente en con ledipasvir y sofosbuvir tabletas cuando otros tratamientos antiarrítmicos alternativos no se toleran o están contraindicados.

Si el uso concomitante de la amiodarona se considera necesario se recomienda supervisar estrechamente a los pacientes al iniciar el ledipasvir y sofosbuvir tabletas. Los pacientes que se identifican en alto riesgo de bradiarritmia deben ser supervisados continuamente por 48 horas en un entorno clínico apropiado.

Debido a la larga vida media de la amiodarona, se deben supervisar apropiadamente los pacientes que han descontinuado la amiodarona pocos meses antes y van a iniciar ledipasvir y sofosbuvir tabletas.

A todos los pacientes que reciben ledipasvir y sofosbuvir conjuntamente con amiodarona con o sin otros fármacos antiarrítmicos, se les debe indicar cuáles son los síntomas de la bradicardia y del bloqueo cardiaco y que deben buscar ayuda médica urgente si experimentan dichos síntomas.

Tratamiento de pacientes con exposición anterior a los antivirales de actuación directa al VHC.

En los pacientes que fallan el tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir, la selección de mutaciones de resistencia en NS5A que reducen substancialmente la susceptibilidad al ledipasvir se observa en la mayoría de casos (ver sección 5.1). Datos limitados indican que tales mutaciones de NS5A no se revierten en el seguimiento a largo plazo. Actualmente no hay datos para apoyar la eficacia del retratamiento de los pacientes que han fallado al ledipasvir/sofosbuvir con un régimen subsecuente que contiene un inhibidor de NS5A. De forma similar, actualmente no hay datos para apoyar la eficacia de los inhibidores de la proteasa NS3/4A en los pacientes que fallaron previamente la terapia anterior que incluyó un inhibidor de proteasa NS3/4A. Tales pacientes pueden por lo tanto ser dependientes de otras clases de fármacos para la remisión de la infección por VHC. Por lo tanto, debe considerarse un tratamiento más largo para los pacientes con opciones inciertas de repetición del tratamiento.

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de la dosis de ledipasvir y sofosbuvir tabletas para los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. La seguridad de las tabletas de ledipasvir y sofosbuvir no se ha determinado en pacientes con insuficiencia renal severa (índice de filtrado glomerular estimado [TFGe] < 30 mL/min/1.73 m2) o enfermedad renal en etapa terminal (ERET) que requiere hemodiálisis. Cuando las tabletas de ledipasvir y sofosbuvir se utilizan conjuntamente

con ribavirina referirse también al Resumen de las Características del Producto para ribavirina en los pacientes con aclaramiento de la creatinina (CrCl) < 50 mL/min (ver sección 5.2).

Pacientes con cirrosis descompensada y/o que están esperando por un trasplante hepático o post-trasplantados.

No se ha investigado la eficacia de ledipasvir/sofosbuvir tabletas en pacientes infestados con VHC genotipo 5 y genotipo 6 con cirrosis descompensada y/o que están esperando por un trasplante hepático o post-trasplantados. El tratamiento con ledipasvir y sofosbuvir tabletas debe guiarse por una valoración de los beneficios potenciales y el riesgo en cada paciente individual.

Uso con inductores potentes de la glucoproteína P (P-gp)

Los medicamentos que son inductores potentes de la glucoproteína P (P-gp) (e.g. rifampicina, carbamazepina y fenitoina) pueden disminuir perceptiblemente la concentración en el plasma del ledipasvir y del sofosbuvir que puede llevar a un efecto terapéutico reducido de ledipasvir y sofosbuvir tabletas. Tales medicamentos no se deben utilizar con ledipasvir y sofosbuvir tabletas.

Uso con ciertos regímenes antiretrovirales del VIH

Se ha demostrado que ledipasvir y sofosbuvir tabletas aumenta la exposición a tenofovir, especialmente cuando se utilizan junto con un régimen del VIH que contenga tenofovir disoproxil fumarato y un estimulador farmacocinético (ritonavir o cobicistat). No se ha estableciso la seguridad del tenofovir disoproxilo fumarato en contexto de ledipasvir y sofosbuvir tabletas y un estimulador farmacocinético. Los riesgos y beneficios potenciales asociados a la coadministración de ledipasvir y sofosbuvir tabletas con la tableta combinada de dosis fija que contiene elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato o tenofovir disoproxilo fumarato administrado conjuntamente con un inhibidor de la proteasa del VIH potenciado (ej. atazanavir o darunavir) se deben considerar, particularmente en pacientes con mayor riesgo de disfunción renal. Los pacientes que reciben ledipasvir y sofosbuvir tabletas conjuntamente con elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato o tenofovir disoproxilo fumarato y un inhibidor de proteasa del VIH potenciado, deben ser supervisados para las reacciones adversas asociadas al tenofovir. Para las recomendaciones del monitoreo renal referirse al Resumen de las Características del Producto del tenofovir disoproxilo fumarato, emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato, o elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovirdisoproxilo fumarato.

Uso con inhibidores de la HMG-CoA reductasa

La coadministración de ledipasvir y sofosbuvir tabletas e inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) puede incrementar significativamente la concentración de estatina, lo cual incrementa el riesgo de miopatía y rabdomiolisis.

Coinfección por VGC/VHB (virus de hepatitis B)

No hay datos en el uso de ledipasvir y sofosbuvir tabletas en pacientes coinfectados con VHC/VHB.

Población pediátrica

Ledipasvir y sofosbuvir tabletas no se recomienda para usar en niños y adolescentes menores de 18 años de edad debido a que no se ha establecido la seguridad y eficacia en esta población.

Excipientes

Ledipasvir y sofosbuvir tabletas contiene lactosa. Por lo tanto, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de la lactasa de Lapp o malabsorción glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

Uso en Embarazo y lactancia:

Mujeres potencialmente fértiles / anticoncepción en mujeres y hombres.

Cuando se utilice ledipasvir y sofosbuvir tabletas en combinación con ribavirina, se debe actuar con extrema precABCión para evitar el embarazo tanto en las pacientes tratadas con este medicamento como en las parejas de sexo femenino de los pacientes hombres. Se han demostrado efectos teratogénicos y/o embriocidas significativos en todas las especies animales expuestas a la ribavirina. Las mujeres en edad fértil o sus parejas de sexo masculino deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y el periodo de tiempo tras la finalización del mismo que aparece recomendado en el Resumen de las Características del Producto. Consultar el Resumen de las Características del Producto de la ribavirina para obtener información adicional.

Embarazo

No hay datos o estos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de ledipasvir, sofosbuvir en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos en términos de toxicidad reproductiva. No se han observado efectos significativos sobre el desarrollo fetal con ledipasvir o sofosbuvir en ratas y conejos. No obstante, no se han podido estimar por completo los márgenes de exposición alcanzados para sofosbuvir en la rata con respecto a la exposición en los seres humanos a la dosis clínica recomendada.

Como medida de precABCión, es preferible evitar el uso de ledipasvir y sofosbuvir tabletas durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si ledipasvir o sofosbuvir y sus metabolitos se excretan en la leche humana.

Los datos farmacocinéticos disponibles en animales muestran que ledipasvir y los metabolitos de sofosbuvir se excretan en la leche.

No se puede excluir el riesgo para los recién nacidos/niños. Por tanto, ledipasvir y sofosbuvir tabletas no se debe utilizar durante la lactancia.

Fertilidad

No se dispone de datos en humanos sobre el efecto de ledipasvir y sofosbuvir tabletas sobre la fertilidad. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales de ledipasvir o sofosbuvir sobre la fertilidad.

Si se administra ribavirina de forma concomitante con ledipasvir y sofosbuvir tabletas, son aplicables las contraindicaciones relativas al uso de ribavirina durante el embarazo y la lactancia

Efectos indeseables:

Resumen del perfil de seguridad

La evaluación de la seguridad de ledipasvir/*sofosbuvir se basa en los datos combinados de tres ensayos clínicos de Fase 3 (ION-3, ION-1 e ION-2) en los que participaron 215, 539 y 326 pacientes que recibieron ledipasvir/sofosbuvir durante 8, 12 y 24 semanas, respectivamente, y 216, 328 y 328 pacientes que recibieron un tratamiento combinado de ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina durante 8, 12 y 24 semanas, respectivamente. Estos ensayos no incluyeron ningún grupo de referencia que no recibiera ledipasvir/sofosbuvir. Otros datos adicionales incluyeron una comparación a doble ciegas de la seguridad de ledipasvir/sofosbuvir (12 semanas) y placebo en 155 pacientes cirróticos.*

La proporción de pacientes que suspendieron permanentemente el tratamiento debido a acontecimientos adversos fue del 0 %, <1 % y 1 % para los pacientes que recibieron ledipasvir/sofosbuvir durante 8, 12 y 24 semanas, respectivamente, y de <1 %, 0%, y 2 % para los pacientes que recibieron el tratamiento combinado de ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina durante 8, 12 y 24 semanas, respectivamente.

En los ensayos clínicos, la fatiga y la cefalea fueron más frecuentes en los pacientes tratados con ledipasvir/sofosbuvir en comparación con placebo. Cuando ledipasvir/sofosbuvir se estudió junto con ribavirina, las reacciones adversas más frecuentes del tratamiento

combinado de ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina concordaron con el perfil de seguridad conocido de la ribavirina, sin un aumento de la frecuencia ni de la gravedad de las reacciones adversas previstas.

Se han identificado las siguientes reacciones adversas con Ledipasvir y Sofosbuvir 90/400 mg tabletas, (Tabla 4). Las reacciones adversas se incluyen a continuación según el sistema de clasificación de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen del siguiente modo: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1,000 a <1/100), raras (≥1/10,000 a <1/1,000) o muy raras (<1/10,000).

Tabla 4. Reacciones adversas identificadas con ledipasvir y sofosbuvir tabletas.

Frecuencia	Ledipasvir y Sofosbuvir tabletas 90/400 mg
Trastornos del Sistema Nervioso:	
Muy comunes	Dolor de cabeza
Trastornos Generales:	
Muy comunes	Fatiga

Pacientes con cirrosis descompensada y/o en espera para un trasplante hepático o después de un trasplante hepático.

Se evaluó el perfil de seguridad de ledipasvir/sofosbuvir con ribavirina durante 12 o 24 semanas en pacientes con enfermedad hepática descompensada y/o después de un trasplante hepático en un ensayo abierto (SOLAR-1). No se detectaron reacciones adversas medicamentosas nuevas en los pacientes con cirrosis descompensada y/o después de un trasplante hepático que recibieron ledipasvir/sofosbuvir con ribavirina. Aunque se produjeron acontecimientos adversos, incluidos acontecimientos adversos graves, con mayor frecuencia en este ensayo que en los ensayos en los que se excluyó a los pacientes descompensados y/o pacientes después de un trasplante hepático, los acontecimientos adversos observados fueron los esperados como secuelas clínicas de una enfermedad hepática avanzada y/o un trasplante hepático o fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido de la ribavirina (ver sección 5.1 para información detallada sobre este estudio).

El 39% y el 13% de los pacientes tratados con ledipasvir/sofosbuvir con ribavirina presentaron disminuciones de la hemoglobina a <10 g/dL y <8,5 g/dL, respectivamente, durante el tratamiento. La ribavirina se interrumpió en el 19% de los pacientes.

En el 10% de los receptores de trasplante hepático se realizó una modificación de los medicamentos inmunosupresores.

Población pediátrica

La seguridad y la eficacia de Ledipasvir y Sofosbuvir 90/400 mg tabletas, en niños y adolescentes menores de 18 años de edad aún no se ha establecido.

No hay datos disponibles.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Arritmias cardiacas

Se han observado casos de bradicardia severa y bloqueo cardiaco cuando ledipasvir y sofosbuvir tabletas se usa conjuntamente con amiodarona y/u otros medicamentos que disminuyen la frecuencia cardiaca.

Posología y modo de administración.

El tratamiento con ledipasvir y sofosbuvir tabletas debe iniciarse y monitorearse por un médico experimentado en el tratamiento de pacientes con HCC.

Posología

La dosis recomendada de ledipasvir y sofosbuvir es una tableta una vez al día con o sin alimentos.

Tabla 1: Duración recomendada del tratamiento para ledipasvir y sofosbuvir tabletas y uso recomendado de coadministración de ribavirina para ciertos subgrupos.

Población de Pacientes*	**Duración del Tratamiento**
Pacientes con HCC de genotipo 1, 4, 5 y 6	
Pacientes sin cirrosis	Ledipasvir y Sofosbuvir tabletas por 12 semanas. - Ledipasvir y Sofosbuvir tabletas por 8 semanas se puede considerar en pacientes infectados del genotipo 1 no tratados previamente (ver sección 5.1, estudio ION-3). -Ledipasvir y Sofosbuvir tabletas + ribavirin por 12 semanas o Ledipasvir y Sofosbuvir tabletas (sin ribavirina) por 24 semanas se puede considerar para los pacientes previamente tratados con opciones inciertas de repetición del tratamiento (ver sección 4.4).
Pacientes con cirrosis compensada	Ledipasvir y Sofosbuvir tabletas + ribavirina por 12 semanas. o Ledipasvir y Sofosbuvir tabletas (sin ribavirina) por 24 semanas - Ledipasvir y Sofosbuvir tabletas (sin ribavirina) por 24 semanas se puede considerar para los pacientes con poco riesgo para la progresión clínica de la enfermedad y que tienen opciones de repetición del tratamiento (ver sección 4.4).
Pacientes con post-trasplante hepático sin cirrosis o con cirrosis compensada	Ledipasvir y Sofosbuvir tabletas + ribavirina por 12 semanas (ver sección 5.1). Ledipasvir y Sofosbuvir tabletas (sin ribavirina) por 12 semanas (en pacientes sin cirrosis) o 24 semanas (en pacientes con cirrosis) se puede considerar para los pacientes que son inelegibles o intolerantes a ribavirina.
Pacientes con cirrosis descompensada con independencia del estado del trasplante	Ledipasvir y Sofosbuvir tabletas + ribavirina por 12 semanas (ver sección 5.1). Ledipasvir y Sofosbuvir tabletas (sin ribavirina) por 24 semanas se puede considerar para los pacientes que

	son inelegibles o intolerantes a ribavirina.
Pacientes con genotipo 3 HCC	
Pacientes con cirrosis compensada y/o fallo al tratamiento previo.	Ledipasvir y Sofosbuvir tabletas + ribavirina por 24 semanas (ver secciones 4.4 y 5.1).

* Incluye pacientes coinfectados con el virus de inmunodeficiencia adquirida (SIDA).

Cuando se usa en combinación con ribavirina, referirse también al Resumen de Características del Producto de ribavirina.

En pacientes sin cirrosis descompensada que requieren la adición de ribavirina a su régimen de tratamiento (ver Tabla 1), la dosis diaria de ribavirina se basa en el peso (< 75 kg = 1,000 mg y ≥ 75 kg = 1,200 mg) y administradas oralmente en dos dosis divididas con alimentos

En pacientes con cirrosis descompensada, ribavirina debe administrarse a una dosis inicial de 600 mg en una dosis diaria dividida. Si la dosis inicial es bien tolerada, la dosis puede titularse hasta un máximo de 1,000-1,200 mg diarios (1000 mg para pacientes con peso < 75 kg y 1,200 mg para pacientes con peso ≥ 75 kg). Si la dosis inicial no es bien tolerada, la dosis debe reducirse según se indique clínicamente basada en los niveles de hemoglobina.

Modificación de la dosis de ribavirina en pacientes que toman 1,000-1,200 mg diarios.

Si Ledipasvir y Sofosbuvir tabletas se utiliza conjuntamente con ribavirina y un paciente tiene una reacción adversa seria potencialmente relacionada a la ribavirina, la dosis del ribavirina debe ser modificada o ser descontinuada, si es apropiado, hasta que la reacción adversa remita o disminuya su severidad. La Tabla 2 proporciona las pautas para las modificaciones y la descontinuación de la dosis basada en la concentración de la hemoglobina del paciente y el estado cardiaco.

Tabla 2: Lineamientos para la modificación de la dosis de ribavirina para la coadministración con ledipasvir y sofosbuvir tabletas.

Valores de Laboratorio	**Reducir la dosis de ribavirina a 600 mg/día si:**	**Descontinuar la ribavirina si:**
Hemoglobina en pacientes sin enfermedad cardiaca	< 10 g/dL	< 8.5 g/dL
Hemoglobina en pacientes con historia de enfermedad cardiaca estable	> 2 g/dL disminución de la hemoglobina durante cualquier período de tratamiento de 4 semanas.	< 12 g/dL a pesar de 4 semanas a dosis reducida.

Una vez que ribavirina se ha suspendido ya sea por una anomalía analítica o una manifestación clínica, se puede intentar reanudarla a una dosis de 600 mg diarios e incremento posterior a 800 mg diarios sin embargo, no se recomienda que ribavirina se aumente a la dosis original asignada (1,000 mg – 1,200 mg).

Debe indicarse a los pacientes que si vomitan dentro de las 5 horas de la dosificación deben tomar una tableta adicional. Si vomitan después de las 5 horas de la dosificación, no es necesaria otra dosis adicional (ver la sección 5.1).

Si se omite una dosis antes de las 18 horas del tiempo normal, se debe indicar a los pacientes que tomen la tableta lo antes posible y después tomar la dosis siguiente a la hora habitual. Si han transcurrido más de 18 horas entonces se debe indicar a los pacientes que esperen y que tomen la dosis siguiente a la hora habitual. Se debe advertir a los pacientes que no tomen una dosis doble.

Ancianos

No se justifica ajuste de dosis para los pacientes ancianos.

Insuficiencia renal

No se requiere ajuste de la dosis de ledipasvir y sofosbuvir tabletas para los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. La seguridad de ledipasvir/sofosbuvir no se ha determinado en pacientes con insuficiencia renal severa (índice de filtrado glomerular estimado [TFGe] < 30 mL/min/1.73 m^2) o enfermedad renal en etapa terminal (ERET) que requiere hemodiálisis.

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de la dosis de ledipasvir y sofosbuvir tabletas para los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o severa (Child-Pugh-Turcotte [CPT] clase A, B o C)

La seguridad y la eficacia de ledipasvir/sofosbuvir se han establecido en pacientes con cirrosis descompensada .

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de ledipasvir y sofosbuvir tabletas en niños y adolescentes menores de 18 años aún no se ha establecido.

No hay datos disponibles.

Método de administración

Para uso oral.

Se debe indicar a los pacientes que traguen la tableta entera con o sin alimentos. Debido a su sabor amargo, se recomienda que la tableta revestida no se mastique o triture (ver sección 5.2).

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Como ledipasvir y sofosbuvir tabletas contiene ledipasvir y sofosbuvir, cualquiera de las interacciones que se hayan identificado con estas sustancias activas individualmente pueden ocurrir con ledipasvir y sofosbuvir tabletas.

Potential para ledipasvir y sofosbuvir tabletas de afectar otros medicamentos

Ledipasvir es un inhibidor in vitro del transportador de fármaco P-gp y de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP) y puede aumentar la absorción intestinal de los sustratos de estos transportadores administrados conjuntamente. Los datos *in vitro* indican que el ledipasvir puede ser un inductor débil de metabolizar enzimas tales como CYP3A4, CYP2C y UGT1A1. Los compuestos que son substratos de estas enzimas pueden tener concentraciones disminuidas en el plasma cuando se coadministran con ledipasvir/sofosbuvir. El ledipasvir *in vitro* inhibe las CYP3A4 y UGT1A1 intestinales. Los medicamentos que tienen un rango terapéutico estrecho y que son metabolizados por estas isoenzimas deben ser utilizados con precABCión y ser monitoreados cuidadosamente.

Potencial de otros medicamentos de afectar a ledipasvir y sofosbuvir tabletas

Ledipasvir y sofosbuvir son substratos del trasportador de fármacos P-gp y BCRP mientras que GS-331007 no lo es. Los medicamentos que son inductores potentes de P-gp (ej. rifampicina, hierba de San Juan, carbamazepina y fenitoína) pueden disminuir las concentraciones en el

plasma de ledipasvir y de sofosbuvir, dando lugar a una disminución del efecto terapéutico de ledipasvir/sofosbuvir y no se deben utilizar con las tabletas de ledipasvir. La administración concomitante con medicamentos que inhiben P-gp y/o BCRP puede aumentar concentraciones en el plasma de ledipasvir y de sofosbuvir sin aumentar la concentración en plasma de GS-331007; ledipasvir y sofosbuvir tabletas se puede coadministrar con los inhibidores del P-gp y/o de BCRP. No se esperan interacciones clínicamente significativas con ledipasvir/sofosbuvir mediadas por las enzimas CYP450s o UGT1A1.

Interacciones entre ledipasvir/sofosbuvir y otros medicamentos

En la Tabla 3 se presenta un listado de las interacciones medicamentosas establecidas o que pueden ser clínicamente significativas (donde el intervalo de confianza [IC] del 90% del cociente de las medias geométricas de los mínimos cuadrados [GLSM] estuvo dentro "↔", se extendió por encima "↑" o se extendió por debajo "↓" de los límites de equivalencia predeterminados). Las interacciones medicamentosas descritas están basadas en estudios realizados con ledipasvir/sofosbuvir o con ledipasvir y sofosbuvir como agentes individuales, o son interacciones medicamentosas pronosticadas que pueden ocurrir con ledipasvir/sofosbuvir. La tabla no es incluyente.

Medicamentos por área terapéutica	**Efectos en los niveles de los medicamentos** **Proporción media (90% intervalo de confianza) para ABC, C_{max}, C_{min}[a,b]**	**Recomendaciones relativas a la coadministración con Ledispavir y Sofosbuvir**
AGENTES REDUCTORES DE LA ACIDEZ		
		La solubilidad del Ledipasvir disminuye según se incrementa el pH. Es de esperar que los medicamentos que aumentan el pH gástrico disminuyan la concentración de ledipasvir.
Antiácidos		
ej. Aluminio o hidróxido de magnesio; carbonato de calcio	Interaccción no estudiada. Esperado: ↓ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Incremento del pH gástrico)	Se recomienda separar la administración del antiácido y de Ledipasvir y Sofosbuvir 90/400 mg tabletas por 4 horas.
Antagonistas de los receptores-H_2		
Famotidina (40 mg dosis única)/ ledipasvir (90 mg dosis única)[c]/ sofosbuvir (400 mg dosis	Ledipasvir ↓ Cmax 0.80 (0.69, 0.93) ↔ ABC 0.89 (0.76, 1.06) Sofosbuvir ↑ Cmax 1.15 (0.88, 1.50) ↔ ABC 1.11	Los antagonistas del receptor-H_2 pueden ser administrados simultáneamente o escalonados con las tabletas de Ledipasvir y Sofosbuvir 90/400 mg en una dosis que no exceda las dosis comparables de famotidina 40 mg

única)[c, d] La dosis de Famotidina simultáneamente con Ledipasvir y Sofosbuvir tabletas 90/400 mg [d] Cimetidina[e] Nizatidina[e] Ranitidina[e]	(1.00, 1.24) GS-331007 ↔ Cmax 1.06 (0.97, 1.14) ↔ ABC 1.06 (1.02, 1.11) (Incremento del pH gástrico)	dos veces al día
Famotidina (40 mg dosis única)/ ledipasvir (90 mg dosis única)[c]/ sofosbuvir (400 mg dosis única)[c, d] Famotidina dosificada 12 horas antes de Ledipasvir y Sofosbuvir tabletas 90/400 mg [d]	Ledipasvir ↓Cmax 0.83 (0.69, 1.00) ↔ ABC 0.98 (0.80, 1.20) Sofosbuvir ↔ Cmax 1.00 (0.76, 1.32) ↔ ABC 0.95 (0.82, 1.10) GS-331007 ↔ Cmax 1.13 (1.07, 1.20) ↔ ABC 1.06 (1.01, 1.12) (Incremento del pH gástrico)	
Inbidores de la bomba de protones		
Omeprazol (20 mg una vez al día)/ ledipasvir (90 mg dosis única)[c]/ sofosbuvir (400 mg dosis única)[c] Omeprazol dosificado simultáneamente con Ledipasvir y Sofosbuvir tabletas 90/400 mg	Ledipasvir ↓ Cmax 0.89 (0.61, 1.30) ↓ ABC 0.96 (0.66, 1.39) Sofosbuvir ↔ Cmax 1.12 (0.88, 1.42) ↔ ABC 1.00 (0.80, 1.25) GS-331007 ↔ Cmax 1.14 (1.01, 1.29) ↔ ABC 1.03 (0.96, 1.12) (Incremento del pH gastrico)	Dosis del inhibidor de la bomba de protones comparables al omeprazol 20 mg se pueden administrar simultáneamente con Ledipasvir y Sofosbuvir tabletas 90/400 mg. Los inhibidores de la bomba de protones no se deben tomar antes del Ledipasvir y Sofosbuvir tabletas 90/400 mg.

Lansoprazol[e] Rabeprazol[e] Pantoprazol[e] Esomeprazol[e]		
ANTIARRÍTMICOS		
Amiodarona	Interacción no estudiada	Usar solamente si no está disponible otra alternativa. Se recomienda un monitoreo estrecho si este medicamento se administra con Ledipasvir y Sofosbuvir tabletas 90/400 mg (ver secciones 4.4 y 4.8).
Digoxina	Interacción no estudiada. Esperada: ↑ Digoxina ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Inhibición de P-gp)	La coadministración de Ledipasvir y Sofosbuvir tabletas 90/400 mg con digoxina puede incrementar la concentración de digoxina. Está justificada la precaución y se recomienda el monitoreo de la concentración terapéutica de digoxina cuando se coadministra con Ledipasvir y Sofosbuvir tabletas 90/400 mg.
ANTICOAGULANTES		
Dabigatran etexilato	Interacción no estudiada. Esperada: ↑ Dabigatran ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Inhibición de P-gp)	Se recomienda la supervisión clínica en busca de signos de hemorragia y de anemia, cuando se coadministra etexilato de dabigatran con Ledipasvir y Sofosbuvir 90/400 mg tabletas Una prueba de la coagulación ayuda a identificar a los pacientes con mayor riesgo de hemorragia debido al aumento a la exposición al dabigatran
ANTICONVULSIVANTES		
Carbamazepina, Fenitoína, Fenobarbital, Oxcarbamazepina.	Interacción no estudiada *Esperada:* ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↓ GS-331007 (Inducción de P-gp)	La coadministración de Ledipasvir y Sofosbuvir 90/400 mg tabletas con carbamazepina, fenitoína, fenobarbital u oxcarbazepina es de esperar que disminuya la concentración de ledipasvir y sofosbuvir lo que puede dar lugar a una reducción del efecto terapéutico de Ledipasvir y Sofosbuvir 90/400 mg tabletas. Ledipasvir y Sofosbuvir 90/400 mg tabletas no se debe usar con carbamazepina, fenitoína, fenobarbital u oxcarbamazepina.
ANTIMICOBACTERIANOS		

Rifampicina (600 mg una vez al día)/ ledipasvir (90 mg en dosis única)[d]	Interaccción no estudiada. *Esperada:* Rifampicina ↔ Cmax ↔ ABC ↔Cmin Observada: Ledipasvir ↓ Cmax 0.65 (0.56, 0.76) ↓ ABC 0.41 (0.36, 0.48) (Inducción de P-gp)	Ledipasvir y Sofosbuvir 90/400 mg tabletas no debe usarse con rifampicina, un potente inductor de P-gp (ver sección 4.4).
Rifampicina (600 mg Una vez al día)/ sofosbuvir (400 mg en dosis única)[d]	Interacción no estudiada. Esperada: Rifampicina ↔ Cmax ↔ ABC ↔*Cmin* *Observada*: Sofosbuvir ↓Cmax 0.23 (0.19, 0.29) ↓ABC 0.28 (0.24, 0.32) GS-331007 ↔ Cmax 1.23 (1.14, 1.34) ↔ ABC 0.95 (0.88, 1.03) (Inducción de P-gp)	
Rifabutina Rifapentina	Interacción no estudiada. Esperada: ↓Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Inducción de P-gp)	Se espera que la coadministración de Ledipasvir y Sofosbuvir 90/400 mg tabletas con rifabutina o rifapentina disminuya la concentración de ledipasvir y sofosbuvir, provocando una reducción del efecto terapéutico del Ledipasvir y Sofosbuvir 90/400 mg tabletas. No se recomienda esta coadministración.
PRODUCTOS CONTRA EL VHC		
Simeprevir (150 mg una	Simeprevir	Las concentraciones de ledipasvir, sofosbuvir y simeprevir se incrementan

vez al día)/ ledipasvir (30 mg una vez al día)	↑ Cmax 2.61 (2.39, 2.86) ↑ ABC 2.69 (2.44, 2.96) Ledipasvir ↑ Cmax 1.81 (1.69, 2.94) ↑ ABC 1.92 (1.77, 2.07)	cuando simeprevir se coadministra con Ledipasvir y Sofosbuvir 90/400 mg tabletas. No se recomienda la coadministración.
Simeprevir[h]	Simeprevir ↔ Cmax 0.96 (0.71, 1.30) ↔ABC 0.94 (0.67, 1.33) Sofosbuvir ↑ Cmax 1.91 (1.26, 2.90) ↑ ABC 3.16 (2.25, 4.44) GS-331007 ↓Cmax 0.69 (0.52, 0.93) ↔ ABC 1.09 (0.87, 1.37)	
AGENTES ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA		
Efavirenz	↔ Cmax 0.87 (0.79, 0.97) ↔ ABC 0.90 (0.84, 0.96) ↔ Cmin 0.91 (0.83, 0.99) Emtricitabina ↔ Cmax 1.08 (0.97, 1.21) ↔ ABC 1.05 (0.98, 1.11) ↔ Cmin 1.04 (0.98, 1.11) Tenofovir ↑ Cmax 1.79 (1.56, 2.04) ↑ ABC 1.98 (1.77, 2.23) ↑ Cmin 2.63 (2.32, 2.97) Ledipasvir ↓Cmax 0.66 (0.59, 0.75)	No se requieren ajustes de dosis de Ledipasvir y Sofosbuvir 90/400 mg tabletas o de efavirenz/emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato.

	↓ABC 0.66 (0.59, 0.75) ↓Cmin 0.66 (0.57, 0.76) Sofosbuvir ↔ Cmax 1.03 (0.87, 1.23) ↔ ABC 0.94 (0.81, 1.10) GS-331007 ↔ Cmax 0.86 (0.76, 0.96) ↔ ABC 0.90 (0.83, 0.97) ↔Cmin 1.07 (1.02, 1.13)	
Emtricitabina/ rilpivirina/ tenofovir disoproxilo fumarato (200 mg/ 25 mg/ 300 mg una vez al día)/ ledipasvir (90 mg una vez al día)[c]/ sofosbuvir (400 mg una vez al día)[c, d]	Emtricitabina ↔ Cmax 1.02 (0.98, 1.06) ↔ ABC 1.05 (1.02, 1.08) ↔ Cmin 1.06 (0.97, 1.15) Rilpivirina ↔ Cmax 0.97 (0.88, 1.07) ↔ ABC 1.02 (0.94, 1.11) ↔ Cmin 1.12 (1.03, 1.21) Tenofovir ↔ Cmax 1.32 (1.25, 1.39) ↑ ABC 1.40 (1.31, 1.50) ↑Cmin 1.91 (1.74, 2.10) Ledipasvir ↔ Cmax 1.01 (0.95, 1.07) ↔ ABC 1.08 (1.02, 1.15) ↔ Cmin 1.16 (1.08, 1.25)	No se require ajuste de dosis de Ledipasvir y Sofosbuvir 90/400 mg tabletas o de emtricitabina/ripivirina/tenofovir disoproxilo fumarato.

	Sofosbuvir ↔ Cmax 1.05 (0.93, 1.20) ↔ ABC 1.10 (1.01, 1.21) GS-331007 ↔ Cmax 1.06 (1.01, 1.11) ↔ ABC 1.15 (1.11, 1.19) ↔ Cmin 1.18 (1.13, 1.24)	
Abacavir/ lamivudina (600 mg/ 300 mg una vez al día)/ ledipasvir (90 mg una vez al día)[c]/ sofosbuvir (400 mg una vez al día)[c, d]	Abacavir ↔ Cmax 0.92 (0.87, 0.97) ↔ ABC 0.90 (0.85, 0,94 Lamivudina ↔ Cmax 0.93 (0.87, 1.00 ↔ ABC 0.94 (0.90, 0.98 ↔ Cmin 1.12 (1.05, 1.20 Ledipasvir ↔ Cmax 1.10 (1.01, 1.19 ↔ ABC 1.18 (1.10, 1.28 ↔ Cmin 1.26 (1.17, 1.36 Sofosbuvir ↔ Cmax 1.08 (0.85, 1.35 ↔ ABC 1.21 (1.09, 1.35 GS-331007 ↔ Cmax 1.00 (0.94, 1.07 ↔ ABC 1.05 (1.01, 1.09 ↔ Cmin 1.08 (1.01, 1.14	No se require ajuste de dosis de Ledispavir y Sofosbuvir 90/400 mg tabletas o de abacavir/lamivudina

AGENTES ANTIVIRALES CONTRA EL VIH:INHIBIDORES DE LA PROTEASA DEL VIH		
Atazanavir potenciado con ritonavir (300 mg/ 100 mg una vez al día/ ledipasvir (90 mg una vez al día)[c]/ sofosbuvir (400 mg una vez al día)[c, d]	Atazanavir ↔ Cmax 1.07 (1.00, 1.15) ↔ ABC 1.33 (1.25, 1.42) ↑ Cmin 1.75 (1.58, 1.93) Ledipasvir ↑ Cmax 1.98 (1.78, 2.20) ↑ ABC 2.13 (1.89, 2.40) ↑ Cmin 2.36 (2.08, 2.67) Sofosbuvir ↔ Cmax 0.96 (0.88, 1.05) ↔ ABC 1.08 (1.02, 1.15) GS-331007 ↔ Cmax 1.13 (1.08, 1.19) ↔ ABC 1.23 (1.18, 1.29) ↔ Cmin 1.28 (1.21, 1.36)	No se requiere ajuste de dosis de Ledipasvir y Sofosbuvir 90/400 mg tabletas o de atazanavir (ritonavir potenciado). Para la combinación de tenofovir/ emtricitabina + atazanavir/ ritonavir, por favor, ver abajo.
Atazanavir potenciado con ritonavir (300 mg/ 100 mg una vez al día) + emtricitabina/ tenofovir disoproxilo fumarato (200 mg/ 300 mg una vez al día)/ ledipasvir (90 mg	Atazanavir ↔ Cmax 1.07 (0.99, 1.14) ↔ ABC 1.27 (1.18, 1.37) ↑ Cmin 1.63 (1.45, 1.84) Ritonavir ↔ Cmax 0.86 (0.79, 0.93) ↔ ABC 0.97 (0.89, 1.05) ↑ Cmin 1.45 (1.27, 1.64) Emtricitabina ↔ Cmax 0.98 (0.94,	Cuando se administró con tenofovir disoproxilo fumarato, conjuntamente con atazanavir/ritonavir, Ledipasvir y Sofosbuvir 90/400 mg tabletas aumentó la concentración del tenofovir. No se ha determinado la seguridad de tenofovir disoproxilo fumarato en el contexto de Ledipasvir y Sofosbuvir 90/400 mg tabletas y un potenciador farmacocinético (ej. ritonavir o cobicistat). La combinación debe usarse con precaución y monitoreo renal frecuente si no se dispone de

una vez al día)[c]/ sofosbuvir (400 mg una vez al día)[c, d] Administrados simultáneamente[f]	1.02) ↔ ABC 1.00 (0.97, 1.04) ↔ Cmin 1.04 (0.96, 1.12) Tenofovir ↑ Cmax 1.47 (1.37, 1.58) ↔ ABC 1.35 (1.29, 1.42) ↑ Cmin 1.47 (1.38, 1.57) Ledipasvir ↑ Cmax 1.68 (1.54, 1.84) ↑ ABC 1.96 (1.74, 2.21) ↑ Cmin 2.18 (1.91, 2.50) Sofosbuvir ↔ Cmax 1.01 (0.88, 1.15) ↔ ABC 1.11 (1.02, 1.21) GS-331007 ↔ Cmax 1.17 (1.12, 1.23) ↔ ABC 1.31 (1.25, 1.36) ↑ Cmin 1.42 (1.34, 1.49)	otras alternativas (ver sección 4.4). Las concentraciones de Atazanavir también aumentan, con un riesgo de incremento en los niveles de bilirrubina/íctericia. Este riesgo es aún mayor si se usa ribavirina como parte del tratamiento del VHC.
Darunavir potenciado con ritonavir (800 mg/ 100 mg una vez al día)/ ledipasvir (90 mg una vez al dia)[d]	Darunavir ↔ Cmax 1.02 (0.88, 1.19) ↔ ABC 0.96 (0.84, 1.11) ↔ Cmin 0.97 (0.86, 1.10) Ledipasvir ↑ Cmax 1.45 (1.34, 1.56) ↑ ABC 1.39 (1.28, 1.49) ↑ Cmin 1.39 (1.29, 1.51)	No se require ajuste de dosis de Ledipasvir y Sofosbuvir 90/400 mg tabletas o de darunavir (ppotenciado con ritonavir). Para la combinación de tenofovir/ emtricitabina + darunavir/ritonavir. Por favor ver abajo.

Darunavir potenciado con ritonavir (800 mg/ 100 mg una vez al día)/ sofosbuvir (400 mg una vez al día)	Darunavir ↔ Cmax 0.97 (0.94, 1.01) ↔ ABC 0.97 (0.94, 1.00) ↔ Cmin 0.86 (0.78, 0.96) Sofosbuvir ↑ Cmax 1.45 (1.10, 1.92) ↑ ABC 1.34 (1.12, 1.59) GS-331007 ↔ Cmax 0.97 (0.90, 1.05) ↔ ABC 1.24 (1.18, 1.30)	
Darunavir potenciado con ritonavir (800 mg/ 100 mg una vez al día) + emtricitabina/ tenofovir disoproxilo fumarato (200 mg/ 300 mg una vez al día)/ ledipasvir (90 mg una vez al día)[c]/ sofosbuvir (400 mg una vez al día)[c, d] Administrar simultáneamente[f]	Darunavir ↔ Cmax 1.01 (0.96, 1.06) ↔ ABC 1.04 (0.99, 1.08) ↔ Cmin 1.08 (0.98, 1.20) Ritonavir ↔ Cmax 1.17 (1.01, 1.35) ↔ ABC 1.25 (1.15, 1.36) ↑ Cmin 1.48 (1.34, 1.63) Emtricitabina ↔ Cmax 1.02 (0.96, 1.08) ↔ ABC 1.04 (1.00, 1.08) ↔ Cmin 1.03 (0.97, 1.10) Tenofovir ↑ Cmax 1.64 (1.54, 1.74) ↑ ABC 1.50 (1.42, 1.59) ↑ Cmin 1.59 (1.49, 1.70)	Cuando se administra darunavir/ ritonavir, conjuntamente con tenofovir disoproxilo fumarato, es de esperar que Ledipasvir y Sofosbuvir 90/400 mg tabletas aumente la concentración de tenofovir. No se ha establecido la seguridad del tenofovir disoproxilo fumarato en el contexto del Ledipasvir y Sofosbuvir 90/400 mg tabletas y un potenciador farmacocinético (ej. ritonavir o cobicistat). La combinación debe usarse con precaución y con monitoreo renal frecuente, si no hay otras alternativas disponibles (ver sección 4.4).

	Ledipasvir ↔ Cmax 1.11 (0.99, 1.24) ↔ ABC 1.12 (1.00, 1.25) ↔Cmin 1.17 (1.04, 1.31) Sofosbuvir ↓Cmax 0.63 (0.52, 0.75) ↓ ABC 0.73 (0.65, 0.82) GS-331007 ↔Cmax 1.10 (1.04, 1.16) ↔ABC 1.20 (1.16, 1.24) ↔Cmin 1.26 (1.20, 1.32)	
Lopinavir potenciado con ritonavir + emtricitabina/ tenofovir disoproxilo fumarato	Interacción no estudiada *Es*perada: ↑ Lopinavir ↑ Ritonavir ↔ Emtricitabina ↑ Tenofovir ↑ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Cuando se administra con lopinavir/ritonavir conjuntamente con tenofovir disoproxilo fumarato, es de esperar que Ledipasvir y Sofosbuvir 90/400 mg tabletas aumenten la concentración de tenofovir. No se ha establecido la seguridad del tenofovir disoproxilo fumarato en el contexto del Ledipasvir y Sofosbuvir 90/400 mg tabletas y un potenciador farmacocinético (ej. ritonavir o cobicistat). La combinación debe usarse con precaución y con monitoreo renal frecuente, si no hay otras alternativas disponibles (ver sección 4.4).
Tipranavir potenciado con ritonavir	Interacción no estudiada Esperada: ↓Ledispavir ↓Sofosbuvir ↔G5-331007 (Inducción de P-gp)	Es de esperar que la coadministración de Ledipasvir y Sofosbuvir tabletas 90/400 mg con tipranavir (potenciado con ritonavir) disminuya la concentración de ledipasvir, dando lugar a un efecto terapéutico reducido del Ledipasvir y Sofosbuvir 90/400 mg tabletas. No se recomienda la coadministración.

AGENTES ANTIVIRALES CONTRA EL HIV: INHIBIDORES DE LA INTEGRASA		
Raltegravir (400 mg dos veces al día)/ ledipasvir (90 mg una vez al día)[d]	Raltegravir ↓ Cmax 0.82 (0.66, 1.02) ↔ABC 0.85 (0.70, 1.02) ↑Cmin 1.15 (0.90, 1.46) Ledipasvir ↔ Cmax 0.92 (0.85, 1.00) ↔ ABC 0.91 (0.84, 1.00) ↔Cmin 0.89 (0.81, 0.98)	No se requiere ajuste de dosis de Ledipasvir y Sofosbuvir tabletas 90/400 mg ni de raltegravir.
Raltegravir (400 mg dos veces al día)/ ledipasvir (90 mg una vez al día)[d]	Raltegravir ↓Cmax 0.57 (0.44, 0.75) ↓ABC 0.73 (0.59, 0.91) ↔ Cmin 0.95 (0.81, 1.12) Sofosbuvir ↔ Cmax 0.87 (0.71, 1.08) ↔ ABC 0.95 (0.82, 1.09) GS-331007 ↔ Cmax 1.09 (0.99, 1.19) ↔ ABC 1.02 (0.97, 1.08)	
Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabina/ tenofovir disoproxilo fumarato (150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg una vez al día)/	Interacción no estudiada. Esperada: ↔Emtricitabina ↑Tenofovir Observada: Elvitegravir ↔ Cmax 0.88 (0.82, 0.95) ↔ ABC 1.02 (0.95, 1.09) ↑ Cmin 1.36 (1.23,	Cuando se administra con evitegravir/cobicistat/emtricitabina/ tenofovir disoproxilo fumarato, es de esperar que Ledipasvir y Sofosbuvir 90/400 mg tabletas aumenten la concentración de tenofovir. No se ha establecido la seguridad del tenofovir disoproxilo fumarato en el contexto del Ledipasvir y Sofosbuvir 90/400 mg tabletas y un potenciador farmacocinético (ej. ritonavir o cobicistat). La combinación debe usarse con

ledipasvir (90 mg una vez al día)[c]/ sofosbuvir (400 mg una vez al día)[c]	1.49) Cobicistat ↔ Cmax 1.25 (1.18, 1.32) ↑ ABC 1.59 (1.49, 1.70) ↑ Cmin 4.25 (3.47, 5.22) Ledipasvir ↑ Cmax 1.63 (1.51, 1.75) ↑ ABC 1.78 (1.64, 1.94) ↑ Cmin 1.91 (1.76, 2.08) Sofosbuvir ↑ Cmax 1.33 (1.14, 1.56) ↑ ABC 1.36 (1.21, 1.52) GS-331007 ↑ Cmax 1.33 (1.22, 1.44) ↑ ABC 1.44 (1.41, 1.48) ↑ Cmin 1.53 (1.47, 1.59)	precaución y con monitoreo renal frecuente, si no hay otras alternativas disponibles (ver sección 4.4).
Dolutegravir	Interacción no estudiada. Esperadas: ↔ Dolutegravir ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	No se requiere ajuste de dosis.
SUPLEMENTOS HERBARIOS		
Hierba de San Juán	Interacción no estudiada. Esperadas:	La coadministration de Ledipasvir y Sofosbuvir tabletas 90/400 mg con hierba de San Juán está contraindicada (ver sección 4.3).

	↓Ledispavir ↓Sofosbuvir ↔G5-331007 (Inducción de P-gp)	
INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA		
Rosuvastatina[g]	↑Rosuvastatina (Inhibición de los transportadores de fármacos OATP y BCRP)	La coadministración de Ledipasvir y Sofosbuvir 90/400 mg tabletas con rosuvastatina puede incrementar significativamente la concentración de rosuvastatina (aumentos de varias veces del ABC) lo cual está asociado a un aumento del riesgo de miopatía, incluyendo rabdomiolisis. La coadministración de Ledipasvir y Sofosbuvir 90/400 mg tabletas con rosuvastatina está contraindicada (ver sección 4.3).
Pravastatina	↑Pravastatina	La coadministración de Ledipasvir y Sofosbuvir 90/400 mg con pravastatina puede incrementar significativamente la concentración de pravastatina, lo cual está asociado a un aumento del riesgo de miopatía. Se recomienda un control clínico y bioquímico en estos pacientes y pudiera ser necesario un ajuste de la dosis (ver sección 4.4)
Otras estatinas	Esperadas ↑Otras estatinas	No pueden excluirse interacciones con otros inhibidores de HMG-CoA reductasa Cuando se administran con Ledispavir y Sofosbuvir 90/400 mg tabletas debe considerarse una dosis reducida de la estatina y considerar un monitoreo cuidadoso para las reacciones adversas de la estatina (ver sección 4.4)

ANALGÉSICOS NARCÓTICOS		
Metadiona	Interacción no estudiada. *Esperada:* ↔Ledipasvir	No se requiere ajuste de dosis de Ledipasvir y Sofosbuvir 90/400 mg tabletas o de metadiona.
Metadiona (Metadiona	R-Metadiona ↔ Cmax 0.99 (0.85,	

terapia de mantenimiento [30-130 mg diarios]/Sofosbuvir (400 mg una vez al día)	1.16) ↔ABC 1.01 (0.85, 1.21) ↔ Cmax 0.94 (0.77, 1.14) S-Metadiona ↔ Cmax 0.95 (0.79, 1.13) ↔ABC 0.95 (0.77, 1.17) ↔ Cmax 0.95 (0.74, 1.22) Sofosbuvir ↓Cmax 0.95 (0.68, 1.33) ↑ABC 1.30 (1.00, 1.69) GS-331007 ↓Cmax 0.73 (0.65, 0.83) ↔ ABC 1.04 (0.89, 1.22)	
INMUNOSUPRESORES		
Ciclosporina[g]	Interacción no estudiada. *Esperada:* ↑ Ledipasvir ↔ Ciclosporina	No se requiere ajuste de dosis de Ledipasvir y Sofosbuvir 90/400 mg tabletas o ciclosporina.
Ciclosporina (600 mg dosis única)/ sofosbuvir (400 mg dosis única)[h]	Ciclosporina ↔ Cmax 1.06 (0.94, 1.18) ↔ABC 0.98 (0.85, 1.14) Sofosbuvir ↑ Cmax 2.54 (1.87, 3.45) ↑ ABC 4.53 (3.26, 6.30) GS-331007 ↓Cmax 0.60 (0.53, 0.69) ↔ ABC 1.04 (0.90, 1.20)	
Tacrolimus	Interacción no	No se requiere ajuste de dosis de

	estudiada. Esperada: ↔ Ledipasvir	Ledipasvir y Sofosbuvir 90/400 mg tabletas o tacrolimus.
Tacrolimus (5 mg dosis única)/ sofosbuvir (400 mg dosis única)[h]	Tacrolimus ↓ Cmax 0.73 (0.59, 0.90) ↑ABC 1.09 (0.84, 1.40) Sofosbuvir ↓ Cmax 0.97 (0.65, 1.43) ↑ ABC 1.13 (0.81, 1.57) GS-331007 ↔ Cmax 0.97 (0.83, 1.14) ↔ ABC 1.00 (0.87, 1.13)	
ANTICONCEPTIVOS ORALES		
Norgestimato/ etinil estradiol (norgestimato 0.180 mg/ 0.215 mg/ 0.25 mg/ etinil estradiol 0.025 mg)/ ledipasvir (90 mg una vez al día)[d]	Norelgestromina ↔ Cmax 1.02 (0.89, 1.16) ↔ ABC 1.03 (0.90, 1.18) ↔ Cmin 1.09 (0.91, 1.31) Norgestrel ↔ Cmax 1.03 (0.87, 1.23) ↔ ABC 0.99 (0.82, 1.20) ↔ Cmin 1.00 (0.81, 1.23) Etinil estradiol ↑ Cmax 1.40 (1.18, 1.66) ↔ ABC 1.20 (1.04, 1.39) ↔ Cmin 0.98 (0.79, 1.22)	No se requiere ajuste de dosis con anticonceptivos orales.
Norgestimato/ etinil estradiol (norgestimato 0.180 mg/ 0.215 mg/ 0.25 mg/ etinil estradiol 0.025 mg)/ sofosbuvir (400 mg	Norelgestromina ↔ Cmax 1.07 (0.94, 1.22) ↔ ABC 1.06 (0.92, 1.21) ↔ Cmin 1.07 (0.89, 1.28) Norgestrel ↔ Cmax 1.18 (0.99,	

una vez al día)[d]	1.41) ↑ ABC 1.19 (0.98, 1.45) ↑ Cmin 1.23 (1.00, 1.51) Etinil estradiol ↔ Cmax 1.15 (0.97, 1.36) ↔ ABC 1.09 (0.94, 1.26) ↔ Cmin 0.99 (0.80, 1.23)	

a. Cociente de las medias (IC del 90%) de la farmacocinética de los fármacos coadministrados con los medicamentos del ensayo solos o combinados.

Ausencia de efecto = 1.00.

b. Todos los estudios de interacción se realizaron en voluntarios sanos.

c. Administrados como Ledispavir y /Sofosbuvir tabletas 90/400 mg.

d. Límites de ausencia de interacción farmacocinética del 70-143%

e. Estos son fármacos dentro de clases en las cuales se pudieron predecir interacciones similares.

f. La administración escalonada (cada 12 horas) de atazanavir/ritonavir, emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o darunavir/ritonavir + emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato y ledispavir y sofosbuvir tabletas 90/400 mg produce efectos similares.

g. Este estudio se realizó en presencia de dos agentes antivirales de acción directa.

h. Límites de Bioequivalencia/Equivalencia del 85-125%.

Embarazo y Lactancia:

Ver Precauciones.

Efectos sobre la conducción de vehículos/máquinarias.

La influencia de ledipasvir y sofosbuvir tabletas (administrado solo o en combinación con ribavirina) sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, se debe advertir a los pacientes que la fatiga fue más frecuente en los pacientes tratados con ledipasvir/sofosbuvir en comparación con placebo.

Sobredosis:

Las dosis más altas documentadas de ledipasvir y sofosbuvir fueron de 120 mg dos veces al día durante 10 días y una dosis única de 1,200 mg, respectivamente. En estos ensayos con voluntarios sanos, no se observaron efectos adversos con estas dosis y las reacciones adversas fueron similares en frecuencia y gravedad a las notificadas en los grupos de tratamiento con placebo. Se desconocen los efectos de dosis más altas.

No se dispone de un antídoto específico para la sobredosis de ledipasvir y sofosbuvir tabletas. En caso de sobredosis, el paciente se debe monitorear para evidencia de toxicidad. El tratamiento de la sobredosis de ledipasvir y sofosbuvir tabletas consiste en medidas generales de soporte, incluida la vigilancia de las constantes vitales, así como la observación del estado clínico del paciente. Es poco probable que la hemodiálisis produzca una eliminación significativa de ledipasvir, ya que este está altamente unido a las proteínas plasmáticas. La hemodiálisis puede eliminar eficazmente el metabolito circulante predominante del sofosbuvir, GS-331007, con una tasa de extracción del 53%.

Propiedades Farmacodinámicas.

ATC: J05AP51 Antiviral de acción directa

Mecanismo de acción

Ledipasvir es un inhibidor del VHC que actúa sobre la proteína NS5A de dicho virus, que es esencial tanto para la replicación del ARN, como para el ensamblaje de los viriones del VHC. La confirmación bioquímica de la inhibición de NS5A por parte de ledipasvir no es posible en la actualidad, ya que NS5A carece de función enzimática. Los ensayos *in vitro* de selección de resistencias y resistencia cruzada indican que el efecto de ledipasvir sobre la NS5A es su modo de acción. Sofosbuvir es un inhibidor pangenotípico de la polimerasa de ARN dependiente del ARN NS5B del VHC, que es esencial para la replicación viral. Sofosbuvir es un profármaco nucleotídico que sufre metabolismo intracelular para formar el trifosfato análogo de la uridina farmacológicamente activo (GS-461203), que puede ser incorporado al ARN del VHC por la polimerasa NS5B y actúa como terminador de cadena. GS-461203 (el metabolito activo de sofosbuvir) no es un inhibidor de las polimerasas de ADN y ARN humanas ni un inhibidor de la polimerasa de ARN mitocondrial.

Actividad antiviral

Los valores de CE50 de ledipasvir y sofosbuvir frente a replicones de longitud completa o quiméricos capaces de codificar secuencias de la NS5A y NS5B a partir de aislados clínicos, se detallan en la Tabla 5. La presencia de suero humano al 40 % no tuvo efectos sobre la actividad de sofosbuvir contra el VHC pero redujo 12 veces la actividad de ledipasvir contra el VHC frente a los replicones del VHC de genotipo 1a.

Tabla 5. Actividad de Ledipasvir y sofosbuvir contra replicones quiméricos.

Replicones Genotipo	**Actividad Ledipasvir (EC_{50}, nM)**		**Actividad Sofosbuvir (EC_{50}, nM)**	
	Replicones estables	**Replicones pasajeros NS5A Medios (rango)[a]**	**Replicones estables**	**Replicones pasajeros NS5B Medios (rango)[a]**
Genotipo 1a	0.031	0.018 (0.009-0.085)	40	62 (29-128)
Genotipo 1b	0.004	0.006 (0.004-0.007)	110	102 (45-170)
Genotipo 2a	21-249	-	50	29 (14-81)
Genotipo 2b	16-530[b]	-	15[b]	-
Genotipo 3a	168	-	50	81 (24-181)
Genotipo 4a	0.39	-	40	-
Genotipo 4d	0.60	-	-	-
Genotipo	0.15[b]	-	15[b]	-

5a				
Genotipo 6a	1.1[b]	-	14[b]	-
Genotipo 6e	264[b]	-	-	-

a. Replicones transitorios portadores de NS5A o NS5B de aislados de pacientes.
b. Los replicones quiméricos portadores de genes NS5A de los genotipos 2b, 5a, 6a y 6e se utilizaron para analizar el ledipasvir mientras que los replicones quiméricos portadores de genes NS5B de los genotipos 2b, 5a o 6a se utilizaron para analizar el sofosbuvir.

Resistencia
En cultivos celulares

Se han seleccionado replicones del VHC con sensibilidad reducida a ledipasvir en cultivos celulares para los genotipos 1a y 1b. La sensibilidad reducida a ledipasvir se asoció con la sustitución primaria de la NS5A Y93H en ambos genotipos, 1a y 1b. Además, apareció una sustitución Q30E en los replicones de genotipo 1a. La mutagénesis dirigida al sitio de las VAR de la NS5A mostró que las sustituciones que confieren una magnitud del cambio >100 y ≤1.000 de la sensibilidad a ledipasvir son Q30H/R, L31I/M/V, P32L e Y93T en el genotipo 1a y P58D y Y93S en el genotipo 1b; y las sustituciones que confieren una magnitud del cambio >1.000 son M28A/G, Q30E/G/K, H58D, Y93C/H/N/S en el genotipo 1a y A92K e Y93H en el genotipo 1b.

Se han seleccionado replicones del VHC con sensibilidad reducida a sofosbuvir en cultivos celulares para múltiples genotipos, incluyendo 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a y 6a. La sensibilidad reducida a sofosbuvir se asoció con la sustitución primaria de la NS5B S282T en todos los genotipos de replicón estudiados. La mutagénesis dirigida al sitio de la sustitución S282T en los replicones de 8 genotipos redujo la sensibilidad a sofosbuvir de 2 a 18 veces y disminuyó la capacidad de replicación viral en un 89 % a 99 % en comparación con el tipo salvaje correspondiente.

En ensayos clínicos – Genotipo 1

En un análisis combinado de pacientes que en los ensayos de Fase 3 (ION-3, ION-1 e ION-2) 37 pacientes recibieron ledipasvir/sofosbuvir (29 con genotipo 1a y 8 con genotipo 1b) reunían los requisitos necesarios para los análisis de resistencia debido a que presentaron fracaso virológico o interrupción precoz del fármaco del ensayo y un ARN del VHC >1,000 UI/mL. Se disponía de datos de secuenciación profunda (punto de corte de la prueba: 1 %) de la NS5A y la NS5B posteriores a la situación basal para 37/37 y 36/37 pacientes, respectivamente.

Se observaron variantes asociadas a resistencia (VAR) de la NS5A en aislados posteriores a la situación basal de 29/37 pacientes (22/29 de genotipo 1a y 7/8 de genotipo 1b) que no alcanzaron una respuesta virológica sostenida (RVS). De los 29 pacientes con genotipo 1a que reunían los requisitos para los análisis de resistencia, 22/29 (76 %) pacientes albergaban una o más VAR de la NS5A en las posiciones K24, M28, Q30, L31, S38 e Y93 en el momento del fracaso, mientras que en los 7/29 pacientes restantes no se detectaron VAR de la NS5A en el momento del fracaso. Las variantes más frecuentes fueron Q30R, Y93H y L31M. De los 8 pacientes con genotipo 1b que reunían los requisitos para los análisis de resistencia, 7/8 (88 %) albergaban una o más VAR de la NS5A en las posiciones L31 e Y93 en el momento del fracaso, mientras que 1/8 pacientes carecía de VAR de la NS5A en el momento del fracaso. La variante más frecuente fue Y93H. Entre los 8 pacientes que carecían de VAR de la NS5A en el momento del fracaso, 7 recibieron 8 semanas de tratamiento (n = 3 con ledipasvir/sofosbuvir; n = 4 con ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina) y 1 paciente recibió ledipasvir/sofosbuvir durante 12 semanas. En los análisis fenotípicos, los aislados posteriores a la situación basal de los pacientes que albergaban VAR de la NS5A en el momento del fracaso mostraron una sensibilidad reducida de

20 a al menos 243 veces (la dosis más alta analizada) a ledipasvir. La mutagénesis dirigida al sitio de la sustitución Y93H en ambos genotipos, 1a y 1b, y las sustituciones Q30R y L31M en el genotipo 1a redujeron en gran medida la sensibilidad a ledipasvir (magnitud del cambio en la CE50 que oscilaba entre 544 y 1,677 veces).

La sustitución S282T de la NS5B asociada con resistencia a sofosbuvir no se detectó en ningún aislado de fracaso virológico de los ensayos de fase 3. Sin embargo, la sustitución S282T de la NS5B, en combinación con las sustituciones de la NS5A L31M, Y93H y Q30L, se detectó en un paciente en el momento del fracaso tras 8 semanas de tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir en un ensayo de fase 2 (LONESTAR). Este paciente se volvió a tratar posteriormente con ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina durante 24 semanas y alcanzó una RVS tras dicha repetición del tratamiento.

En el ensayo SIRIUS (ver “Eficacia clínica y seguridad” más abajo), 5 pacientes con infección por el genotipo 1 recayeron después del tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir con o sin ribavirina. Se observaron VAR de la NS5A en la recaída en 5/5 pacientes (para el genotipo 1a: Q30R/H + L31M/V [n = 1] y Q30R [n = 1]; para el genotipo 1b: Y93H [n = 3]).

En el ensayo SOLAR-1 (ver “Eficacia clínica y seguridad” más abajo) 13 pacientes con infección por el genotipo 1 recayeron después del tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir con ribavirina. Se observaron VARs de la NS5A en el momento de la recaída en 11/13 pacientes (para el genotipo 1a: Q30R solo [n = 2], Y93C [n = 1], Y93H/C [n = 2], Q30R + H58D [n = 1], M28T + Q30H [n = 1]; para genotipo 1b: Y93H [n = 3], Y93H/C [n = 1]).

En ensayos clínicos - Genotipo 2, 3, 4, 5 y 6

VAR de la NS5A: Ninguno de los pacientes infectados por el genotipo 2 experimentaron recaída en el ensayo clínico, por lo que no se dispone de datos relativos a las VAR de la NS5A en el momento del fracaso. En los pacientes infectados por el genotipo 3 que experimentaron fracaso virológico, no se detectó de forma típica el desarrollo de VAR de la NS5A (incluido el incremento de las VAR presentes en la situación basal) en el momento del fracaso (n = 17).

En cuanto a la infección por el genotipo 4, 5 y 6, solo se ha evaluado un número escaso de pacientes (un total de 5 pacientes con fracaso). La sustitución Y93C de la NS5A apareció en el VHC de 1 paciente (genotipo 4), mientras que las VAR de la NS5A presentes en la situación basal se observaron en el momento del fracaso en todos los pacientes.

VAR de la NS5B: La sustitución S282T de la NS5B apareció en el VHC de 1/17 fracasos en el genotipo 3 y en el VHC de 1/3, 1/1 y 1/1 fracasos en el genotipo 4, 5 y 6, respectivamente.

Efecto de las variantes basales del VHC asociadas con resistencia sobre el resultado del tratamiento

Genotipo 1

Se realizaron análisis para investigar la asociación entre las VAR de la NS5A basales preexistentes y el resultado del tratamiento. En el análisis combinado de los ensayos de fase 3, un 16 % de los pacientes presentaba VAR de la NS5A basales identificadas mediante secuenciación poblacional o profunda, independientemente del subtipo. Las VAR de la NS5A basales estaban sobrerrepresentadas en pacientes que experimentaron recaída en los ensayos de fase 3 (ver “Eficacia clínica y seguridad”).

Tras 12 semanas de tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir (sin ribavirina) en pacientes con tratamiento previo (grupo 1 del estudio ION-2) 4/4 pacientes con una VAR de la NS5A basal que confiere una magnitud del cambio en la resistencia a ledipasvir de ≤100 alcanzaron una RVS. Para el mismo grupo de tratamiento, en los pacientes con VAR de la NS5A basal que confieren una magnitud del cambio de >100 se produjo recaída en 4/13 (31 %), en comparación con 3/95 (3 %) en los que no tenían ninguna VAR basal o con VAR que confieren una magnitud del cambio de ≤100.

Tras 12 semanas de tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir con ribavirina en pacientes con tratamiento previo y cirrosis compensada (SIRIUS, n = 77), 8/8 pacientes con VAR de la NS5A basales que confieren una sensibilidad reducida >100 veces al ledipasvir alcanzaron una RVS12.

El grupo de VAR de la NS5A que confirió un cambio >100 veces y se observó en los pacientes fueron las siguientes sustituciones en el genotipo 1a (M28A, Q30H/R/E, L31M/V/I, H58D, Y93H/N/C) o en el genotipo 1b (Y93H). La proporción de dichas VAR de la NS5A basales observadas con secuenciación profunda osciló entre muy baja (punto de corte de la prueba = 1 %) y alta (parte principal de la población del plasma).

La sustitución asociada con resistencia a sofosbuvir S282T no se detectó en la secuencia basal de la NS5B de ningún paciente de los ensayos de Fase 3 mediante secuenciación poblacional o profunda. Se alcanzó una RVS en los 24 pacientes (n = 20 con L159F + C316N; n = 1 con L159F; y n = 3 con N142T) que presentaban variantes basales asociadas con resistencia a los inhibidores nucleosídicos de NS5B.

Después del tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir con ribavirina por 12 semanas en pacientes después de trasplantados con enfermedad hepática compensada (SOLAR-1), ninguno (n = 8) de los pacientes con VAR de la NS5A basales confieren al ledipasvir una magnitud de cambio de recaída > 100 veces. Después del tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir con ribavirina por 12 semanas en pacientes con enfermedad descompensada (con independencia del estado del trasplante hepático), 3/7 pacientes con VAR de la NS5A basales confieren una sensibilidad reducida > 100 veces a la recaída del ledipasvir, según se compara con 4/68 en aquellos sin ninguna VAR basal o con VAR confiriendo al ledipasvir una susceptibilidad reducida < 100 veces.

Genotipos 2, 3, 4, 5 y 6

Debido al limitado tamaño de los ensayos, no se ha evaluado completamente la repercusión de las VAR de la NS5A basales sobre el resultado del tratamiento en los pacientes con HCC de genotipo 2, 3, 4, 5 o 6. No se observaron diferencias importantes en los resultados en función de la presencia o ausencia de VAR de la NS5A basales.

Resistencia cruzada

Ledipasvir fue totalmente activo frente a la sustitución asociada con resistencia a sofosbuvir S282T de la NS5B, mientras que todas las sustituciones asociadas con resistencia a ledipasvir de la NS5A fueron totalmente sensibles a sofosbuvir. Tanto sofosbuvir como ledipasvir fueron totalmente activos frente a las sustituciones asociadas con resistencia a otras clases de antivirales de acción directa con diferentes mecanismos de acción, como los inhibidores no nucleósidos de la NS5B y los inhibidores de la proteasa NS3. Las sustituciones de la NS5A que confieren resistencia a ledipasvir pueden reducir la actividad antiviral de otros inhibidores de NS5A.

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia de ledipasvir y sofosbuvir tabletas (ledipasvir [LDV] / sofosbuvir [SOF]) se evaluó en tres ensayos abiertos de Fase 3 en los que se disponía de los datos correspondientes a un total de 1,950 pacientes con HCC de genotipo 1. Los tres ensayos de Fase 3 comprendían un ensayo realizado en pacientes sin ningún tratamiento previo y sin cirrosis (ION-3), un ensayo en pacientes sin ningún tratamiento previo con y sin cirrosis (ION-1) y un ensayo en pacientes con y sin cirrosis en los que había fracasado el tratamiento previo con una pauta basada en interferón, incluidas pautas que contenían un inhibidor de la proteasa del VHC (ION-2). Los pacientes de estos ensayos presentaban hepatopatías compensadas. En estos tres ensayos de Fase 3 se evaluó la eficacia de ledipasvir/sofosbuvir con o sin ribavirina.

La duración del tratamiento era fija en cada ensayo. Durante los ensayos clínicos, los valores séricos de ARN del VHC se midieron con la prueba COBAS TaqMan HCV (versión 2.0) para uso con el High Pure System. La prueba tenía un límite inferior de cuantificación (LIdC) de 25 UI/mL. La RVS era el criterio principal de valoración para determinar la tasa de curación del VHC y se

definió como niveles de ARN del VHC inferiores al LIdC a las 12 semanas después de la suspensión del tratamiento.

Adultos sin ningún tratamiento previo y sin cirrosis: ION-3 (estudio 0108)-

Genotipo 1

En el ensayo ION-3 se evaluaron 8 semanas de tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir con o sin ribavirina y 12 semanas de tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir en pacientes sin ningún tratamiento previo y sin cirrosis con HCC de genotipo 1. Los pacientes se aleatorizaron en una proporción 1:1:1 a uno de los tres grupos de tratamiento y se estratificaron en función del genotipo del VHC (1a frente a 1b).

Tabla 6. Características demográficas y basales del estudio ION-3.

Disposición del Paciente	**LDV/SOF 8 semanas (n = 215)**	**LDV/SOF+RBV 8 semanas (n = 216)**	**LDV/SOF 12 semanas (n = 216)**	**TOTAL (n = 647)**
Edad (años): mediana (intervalo)	53 (22-75)	51(21-71)	53 (20-71)	52 (20-75)
Género masculino	60% (130)	54% (117)	59% (128)	58% (375)
Raza: Negra/ Afro Americana	21% (45)	17% (36)	19% (42)	19% (123)
Blanca	76% (164)	81% (176)	77% (167)	78% (507)
Genotipo 1a[a]	80% (171)	80% (172)	80% (172)	80% (515)'
Genotipo IL28CC	26% (56)	28% (60)	26% (56)	27% (172)
Puntuación de Metavir determinada por Fibro Test[b]				
F0-F1	33% (72)	38% (81)	33% (72)	35% (225)
F2	30% (65)	28% (61)	30% (65)	30% (191)
F3-F4	36% (77)	33% (71)	37% (79)	35% (227)
No interpretable	< 1% (1)	1% (3)	0% (0)	< 1% (4)

a. Un paciente del grupo de tratamiento de 8 semanas con LDV/SOF no tenía un subtipo confirmado del genotipo 1.

b. Los resultados del FibroTest no ausentes se relacionaron a las puntuaciones de Metavir de la forma siguiente: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

Tabla 7. Tasas de respuesta en el estudio ION-3.

	LDV/SOF 8 semanas (n = 215)	**LDV/SOF+RBV 8 semanas (n = 216)**	**LDV/SOF 12 semanas (n = 216)**
RVS	94% (202/215)	93% (201/216)	96% (208/216)
Fracaso virológico para los pacientes sin RVS			
Fracaso virológico durante el tratamiento	0/215	0/216	0/216
Recaída[a]	5% (11/215)	4% (9/214)	1% (3/216)
Otros[b]	< 1% (2/215)	3% (6/216)	2% (5/216)
Genotipo			
Genotipo 1a	93% (159/171)	92% (159/172)	96% (165/172)
Genotipo 1b	98% (42/43)	95% (42/44)	98% (43/44)

a. El denominador para la recaída es el número de pacientes con ARN del VHC <LIdC en su última evaluación durante el tratamiento.

b. Otros incluye a los pacientes que no lograron una RVS y no reunieron los criterios de fracaso virológico (p. ej., perdidos para el seguimiento).

El tratamiento de 8 semanas con ledipasvir/sofosbuvir sin ribavirina no fue inferior al tratamiento de 8 semanas con ledipasvir/sofosbuvir más ribavirina (diferencia terapéutica: 0,9 %; intervalo de confianza del 95 %: -3,9 % a 5,7 %) ni al tratamiento de 12 semanas con ledipasvir/sofosbuvir (diferencia terapéutica: -2,3 %; intervalo de confianza del 97,5 %: -7,2 % a 3,6 %). Entre los pacientes con un ARN del VHC basal <6 millones de UI/ml, la VRS fue del 97 % (119/123) con 8 semanas de tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir y del 96 % (126/131) con 12 semanas de tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir.

Tabla 8. Tasas de recaída según las características basales en el estudio ION-3, población de fracaso virológico*.

	LDV/SOF 8 semanas (n = 213)	**LDV/SOF+RBV 8 semanas (n = 210)**	**LDV/SOF 12 semanas (n = 211)**
Género			
Masculino	8% (10/129)	7% (8/114)	2% (3/127)

Femenino	1% (1/84)	1% (1/96)	0% (0/84)
Genotipo IL28			
CC	4% (2/56)	0% (0/57)	0% (0/54)
No CC	6% (9/157)	6% (9/153)	2% (3/157)
*ARN del VHC basal**			
ARN del VHC <6 millones de UI/ml ARN del VHC ≥6 millones de UI/ml	2% (2/121)	2% (3/136)	2% (2/128)
	10% (9/92)	8% (6/74)	1% (1/83)

* Excluidos los pacientes perdidos para el seguimiento o que retiraron su consentimiento. a. Los valores del ARN del VHC se determinaron mediante el análisis TaqMan de Roche; el ARN del VHC de un paciente puede variar de una visita a otra.

Adultos sin ningún tratamiento previo con o sin cirrosis - ION-1 (ensayo 0102- Genotipo *1*

ION-1 fue un ensayo aleatorizado y abierto que evaluó 12 y 24 semanas de tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir con o sin ribavirina en 865 pacientes sin ningún tratamiento previo con HCC de genotipo 1, incluidos pacientes con cirrosis (aleatorizados 1:1:1:1). La aleatorización se estratificó en función de la presencia o ausencia de cirrosis y el genotipo del VHC (1a frente a 1b).´

Tabla 9. Características demográficas y basales del estudio ION-1.

Disposición del Paciente	**LDV/SOF 12 semanas (n = 214)**	**LDV/SOF + RBV 12 semanas (n = 217)**	**LDV/SOF 24 semanas (n = 217)**	**LDV/SOF + RBV 24 semanas (n = 217)**	**TOTAL (n = 865)**
Edad (años): mediana (intervalo)	52 (18-75)	52 (18-78)	53 (22-80)	53 (24-77)	52 (18-80)
Género masculino	59% (127)	59% (128)	64% (139)	55% (119)	59% (513)
Raza: Negra/ Afro Americana	11% (24)	12% (26)	15% (32)	12% (26)	12% (108)
Blanca	87% (187)	87% (188)	82% (177)	84% (183)	85% (735)
Genotipo 1a[a]	68% (145)	68% (148)	67% (146)	66% (143)	67% (582)
Genotipo IL28CC	26% (55)	35% (76)	24% (52)	34% (73)	30% (256)

Puntuación de Metavir determinada por Fibro Test[b]					
F0-F1	27% (57)	26% (56)	29% (62)	30% (66)	28% (241)
F2	26% (56)	25% (55)	22% (47)	28% (60)	25% (218)
F3-F4	47% (100)	48% (104)	49% (107)	42% (91)	46% (402)
No interpretable	< 1% (1)	1% (2)	< 1% (1)	0% (0)	< 1% (4)

a. Dos pacientes del grupo de tratamiento de 12 semanas con LDV/SOF, un paciente del grupo de tratamiento de 12 semanas con LDV/SOF+RBV, dos pacientes del grupo de tratamiento de 24 semanas con LDV/SOF y dos pacientes del grupo de tratamiento de 24 semanas con LDV/SOF + RBV no tenían un subtipo confirmado del genotipo 1.

b. Los resultados del FibroTest no ausentes se relacionaron a las puntuaciones de Metavir de la forma siguiente: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

Tabla 10. Tasas de respuesta en el estudio ION-1.

	LDV/SOF 12 semanas (n = 214)	**LDV/SOF+ RBV 12 semanas (n = 217)**	**LDV/SOF 24 semanas (n = 217)**	**LDV/SOF+ RBV 24 semanas (n = 217)**
RVS	99% (210/213)	97% (211/217)	98% (213/217)	99% (215/217)
Resultado para los pacientes sin RVS				
Fracaso virológico durante el tratamiento	0/213[a]	0/217	< 1% (1/217)	0/216
Recaída[b]	< 1% (1/212)	0/217	< 1% (1/215)	0/216
Otros[c]	< 1% (2/213)	3% (6/217)	< 1% (2/217)	< 1% (2/217)
Índices de SVR para los pacientes seleccionados				
Genotipo				
Genotipo 1a	98% (142/145)	97% (143/148)	99% (144/146)	99% (141/143)
Genotipo 1b	100% (67/67)	99% (67/68)	97% (67/69)	100% (72/72)
Cirrosis[d]				

No	99% (176/177)	97% (177/183)	98% (181/184)	99% (178/180)
Sí	94% (32/34)	100% (33/33)	97% (32/33)	100% (36/36)

a. Se excluyó a un paciente del grupo de tratamiento de 12 semanas con LDV/SOF y se excluyó a un paciente del grupo de tratamiento de 24 semanas con LDV/SOF + RBV porque ambos estaban infectados por HCC de genotipo 4.

b. El denominador para la recaída es el número de pacientes con ARN del VHC <LIdC en su última evaluación durante el tratamiento.

c. Otros incluye a los pacientes que no lograron una RVS y no reunieron los criterios de fracaso virológico (p. ej., perdidos para el seguimiento).

d. Se excluyó de este análisis de subgrupo a los pacientes que carecían de estado de cirrosis.

Adultos previamente tratados con o sin cirrosis - ION-2 (estudio 0109) - Genotipo 1

ION-2 fue un ensayo aleatorizado y abierto en el que se evaluaron 12 y 24 semanas de tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir con o sin ribavirina (aleatorizados 1:1:1:1) en pacientes infectados por VHC de genotipo 1 con o sin cirrosis en los que había fracasado el tratamiento previo con una pauta basada en interferón, incluidas pautas que contenían un inhibidor de la proteasa del VHC. La aleatorización se estratificó en función de la presencia o ausencia de cirrosis, del genotipo del VHC (1a frente a 1b) y de la respuesta al tratamiento previo contra el VHC (recaída/rebote viral frente a ausencia de respuesta).

Tabla 11. Características demográficas y basales en el estudio ION-2.

Disposición del Paciente	**LDV/SOF 12 semanas (n = 109)**	**LDV/SOF+RBV 12 semanas (n = 111)**	**LDV/SOF 24 semanas (n = 109)**	**LDV/SOF + RBV 24 semanas (n = 111)**	**TOTAL (n = 440)**
Edad (años): mediana (intervalo)	56 (24-67)	57 (27-75)	56 (25-68)	55 (28-70)	56 (24-75)
Género masculino	68% (74)	64% (71)	68% (74)	61% (68)	65% (287)
Raza: Negra/ Afro Americana	22% (24)	14% (16)	16% (17)	18% (20)	18% (77)
Blanca	77% (84)	85% (94)	83% (91)	80% (89)	81% (358)
Genotipo 1a[a]	79% (86)	79% (88)	78% (85)	79% (88)	79% (347)
Tratamiento previo contra el VHC					

PEG-IFN + RBV	39% (43)	42% (47)	53% (58)	53% (59)	47% (207)[a]
Inhibidor de la proteasa del VHC + PEG-IFN+RBV	61% (66)	58% (64)	46% (50)	46% (51)	53% (231)[a]
Genotipo IL28CC	9% (10)	10% (11)	14% (16)	16% (18)	13% (55)
Puntuación de Metavir determinada por FibroTest[b]					
F0-F1	14% (15)	10% (11)	12% (13)	16% (18)	13% (57)
F2	28% (31)	26% (29)	28% (31)	30% (33)	28% (124)
F3-F4	58% (63)	64% (71)	58% (63)	54% (60)	58% (257)
No interpretable	0% (0)	0% (0)	2% (2)	0% (0)	< 1% (2)

a. Un paciente de los grupos de tratamiento de 24 semanas con LDV/SOF y un paciente del grupo de tratamiento de 24 semanas con LDV/SOF+RBV habían fracasado en un tratamiento previo con una pauta basada en interferón no pegilado.
b. Los resultados del FibroTest no ausentes se relacionaron a las puntuaciones de Metavir de la forma siguiente: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

Tabla 12. Tasas de respuesta en el estudio ION-2.

	LDV/SOF 12 semanas (n = 109)	**LDV/SOF+RBV 12semanas (n = 111)**	**LDV/SOF 24 semanas (n = 109)**	**LDV/SOF+RBV 24 semanas (n = 111)**
RVS	94% (102/109)	96% (107/111)	99% (108/109)	99% (110/111)
Resultado para pacientes sin RVS				
Fracaso virológico durante el tratamiento	0/109	0/111	0/109	< 1% (1/111)
Recaída[a]	6% (7/108)	4% (4/111)	0/109	0/110
Otros[b]	0/109	0/111	< 1% (1/109)	0/111

Ïnices de RVS para grupos seleccionados				
Genotipo				
Genotipo 1a	95% (82/86)	95% (84/88)	99% (84/85)	99% (87/88)
Genotipo 1b	87% (20/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)
Cirrosis[c]				
No	95% (83/87)	100% (88/88)°	99% (85/86)[c]	99% (88/89)
Sí	86% (19/22)	82% (18/22)	100% (22/22)	100% (22/22)
Terapia previa contra el VHC				
PEG-IFN + RBV	93% (40/43)	96% (45/47)	100% (58/58)	98% (58/59)
Inhibidor de la proteasa del VHC + PEG-IFN + RBV	94% (62/66)	97% (62/64)	98% (49/50)	100% (51/51)

a. El denominador para la recaída es el número de pacientes con ARN del VHC <LIdC en su última evaluación durante el tratamiento.

b. Otros incluye a los pacientes que no lograron una RVS y no reunieron los criterios de fracaso virológico (p. ej., perdidos para el seguimiento).

c. Se excluyó de este análisis de subgrupo a los pacientes que carecían de estado de cirrosis.

d. Puntuación de Metavir = 4 o puntuación de Ishak ≥5 por biopsia hepática, o puntuación de FibroTest >0,75 y (APRI) >2.

En la Tabla 13 se muestran las tasas de recaída con las pautas de 12 semanas (con o sin ribavirina) para subgrupos seleccionados (ver también la sección anterior “Efecto de las variantes basales del VHC asociadas con resistencia sobre el resultado del tratamiento”). En pacientes no cirróticos solo se produjeron recaídas en presencia de VAR de la NS5A basales y durante el tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir sin ribavirina. En pacientes cirróticos se produjeron recaídas con ambas pautas, y en ausencia y en presencia de VAR de la NS5A basales.

Tabla 13. Tasas de recaída para los subgrupos en el estudio ION-2.

	LDV/SOF 12 semanas (n = 109)	**LDV/SOF+RBV 12 semanas (n = 111)**	**LDV/SOF 24 semanas (n = 109)**	**LDV/SOF+RBV 24 semanas (n = 111)**
Número de pacientes con	108	111	109	110

respuesta al finalizar el tratamiento				
Cirrosis				
No	5% (4/86)[a]	0% (0/88)[b]	0% (0/86)[b]	0% (0/88)
Sí	14% (3/22)	18% (4/22)	0% (0/22)	0% (0/22)
Presencia de sustituciones en la NS5A basal asociadas con resistencia[c]				
No	3% (3/91)[d]	2% (2/94)	0% (0/96)	0% (0/95)[f]
Sí	24% (4/17)[e]	12% (2/17)	0% (0/13)	0% (0/14)

a. Estos 4 pacientes no cirróticos con recaída tenían todos polimorfismos en la NS5A basal asociados con resistencia.

b. Se excluyó del análisis de subgrupo a los pacientes que carecían de estado de cirrosis.
c. El análisis (mediante secuenciación profunda) incluyó los polimorfismos asociados con resistencia de la NS5A que conferían un cambio >2,5 veces de la CE50 (K24G/N/R, M28A/G/T, Q30E/G/H/L/K/R/T, L31I/F/M/V, P32L, S38F, H58D, A92K/T e Y93C/F/H/N/S para la infección por VHC de genotipo 1a y L31I/F/M/V, P32L, P58D, A92K e Y93C/H/N/S para la de genotipo 1b).

d. 3/3 de estos pacientes tenían cirrosis.

e. 0/4 de estos pacientes tenían cirrosis.

f. Un paciente que logró una carga viral <LIdC al final del tratamiento carecía de datos de NS5A basal y fue excluido del análisis.

Adultos previamente tratados con cirrosis – SIRIUS - Genotipo *1*

En el ensayo SIRIUS se incluyó a pacientes con cirrosis compensada en los que había fracasado primero un tratamiento con interferón pegilado (PEG-IFN) + ribavirina y después una pauta constituida por interferón pegilado + ribavirina + un inhibidor de la proteasa NS3/4A. La cirrosis se definió mediante biopsia, Fibroscan (>12,5 kPa) o FibroTest >0,75 y un índice de relación AST: plaquetas (IRAP) >2.

En el ensayo (con doble ciego y controlado con placebo) se evaluaron 24 semanas de tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir (con un placebo para la ribavirina) frente a 12 semanas de tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir con ribavirina. Los pacientes en este último grupo de tratamiento recibieron placebo (para ledipasvir/sofosbuvir y ribavirina) durante las primeras 12 semanas, seguido de tratamiento activo con simple ciego durante las 12 semanas siguientes. Los pacientes se estratificaron según el genotipo del VHC (1a frente a 1b) y la respuesta previa al tratamiento (según si se había alcanzado un ARN del VHC <LIdC).

Las características demográficas y basales estaban equilibradas en ambos grupos de tratamiento. La mediana de la edad era 56 años (intervalo: 23 a 77); el 74% de los pacientes eran hombres, el 97% blancos, el 63% tenían infección por VHC de genotipo 1a y el 94% tenían alelos IL28B no CC (CT o TT).

De los 155 pacientes inscritos, 1 paciente interrumpió el tratamiento mientras recibía placebo. De los 154 pacientes restantes, un total de 149 alcanzaron una RVS12 en ambos grupos de tratamiento: el 96% (74/77) de los pacientes del grupo tratado durante 12 semanas con ledipasvir/sofosbuvir con ribavirina y el 97% (75/77) de los pacientes del grupo tratado durante 24 semanas con ledipasvir/sofosbuvir. Los 5 pacientes que no alcanzaron la RVS12 recayeron tras haber presentado respuesta al final del tratamiento (ver la sección “Resistencia” – “En ensayos clínicos” más arriba).

Adultos previamente tratados con fracaso de sofosbuvir + ribavirina ± PEG-IFN

La eficacia de ledipasvir/sofosbuvir en los pacientes con fracaso de un tratamiento previo con sofosbuvir + ribavirina ± PEG-IFN está respaldada por dos ensayos clínicos. En el ensayo 1118, 44 pacientes con infección por el genotipo 1, incluyendo 12 pacientes con cirrosis, en los que había fracasado una pauta previa con sofosbuvir + ribavirina + PEG-IFN o con sofosbuvir + ribavirina recibieron tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina durante 12 semanas; la RVS fue del 100% (44/44). En el ensayo ION-4, se inscribió a 13 pacientes coinfectados por VHC/VIH-1 con genotipo 1, incluyendo 1 paciente con cirrosis, en los que había fracasado una pauta con sofosbuvir + ribavirina; la RVS fue del 100% (13/13) tras 12 semanas de tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir.

Adultos coinfectados por VHC/VIH – ION-4

ION-4 fue un ensayo clínico abierto en el que se evaluó la seguridad y eficacia de 12 semanas de tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir sin ribavirina en pacientes sin ningún tratamiento previo y con tratamiento previo para el VHC con HCC de genotipo 1 o 4 coinfectados por el VIH-1. Los pacientes con tratamiento previo habían presentado un fracaso al tratamiento con PEG-IFN + ribavirina ± un inhibidor de la proteasa del VHC o con sofosbuvir + ribavirina ± PEG-IFN. Los pacientes se encontraban en tratamiento con terapia antirretroviral estable para el VIH-1 que incluía emtricitabina/tenofovir disoproxilo fumarato, administrados con efavirenz, rilpivirina o raltegravir.

La mediana de la edad era 52 años (intervalo: 26 a 72); el 82% de los pacientes eran hombres, el 61% blancos, el 34% negros, el 75% tenían infección por VHC de genotipo 1a, el 2% tenían infección porel genotipo 4, el 76% tenían alelos IL28B no CC (CT o TT) y el 20% tenían cirrosis compensada. El 55% de los pacientes habían recibido tratamiento previo.

Tabla 14. Tasas de respuesta en el estudio ION-4.

	LDV/SOF 12 semanas (n = 335)
RVS	96% (321/335)[a]
Resultados para pacientes sin RVS	
Fracaso viral durante el tratamiento	< 1% (2/335)
Recaída[b]	3% (10/333)
Otros[c]	< 1% (2/335)
Tasas de RVS para subgrupos seleccionados	
Pacientes con cirrosis	94% (63/67)
Pacientes con cirrosis previamente tratados	98% (46/47)

a. 8 pacientes con infección por VHC de genotipo 4 fueron inscritos en el ensayo, de los que 8/8 alcanzaron una RVS12.

b. El denominador para la recaída es el número de pacientes con ARN del VHC <LIdC en su última evaluación durante el tratamiento.

c. Otros incluye a los pacientes que no lograron una RVS y no reunieron los criterios de fracaso virológico (p. ej., perdidos para el seguimiento).

Adultos coinfectados por el VHC/VIH: ensayo ERADICATE

ERADICATE fue un ensayo abierto para evaluar 12 semanas de tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir en 50 pacientes con HCC de genotipo 1 coinfectados por VIH. Ninguno de los pacientes había recibido tratamiento previo contra el VHC ni padecía cirrosis, el 26 % (13/50) de los pacientes no habían recibido ningún tratamiento antirretroviral previo contra el VIH y el 74 % (37/50) de los pacientes estaban recibiendo tratamiento antirretroviral concomitante contra el VIH. En el momento del análisis preliminar 40 pacientes habían alcanzado las 12 semanas después del tratamiento y la RVS12 era del 98 % (39/40).

Pacientes en espera de un trasplante hepático y después de un trasplante hepático - SOLAR-1

SOLAR-1 es un ensayo multicéntrico abierto en los que se evaluaron 12 y 24 semanas de tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin en pacientes infestados con VHC con genotipo 1 o 4 con enfermedad hepática avanzada y/o que se habían sometido a trasplante hepático. Se evaluaron siete poblaciones de pacientes (pacientes con cirrosis descompensada [CPT B y C] antes del trasplante; después del trasplante, sin cirrosis; después del trasplante CPT A; después del trasplante CPT B; después del trasplante CPT C; después del trasplante con hepatitis colestática fibrosante [FCH]). Se excluyó a los pacientes con una puntuación CPT>12.

Tabla 15. Tasas de respuesta (RVS12) en el estudio SOLAR-1.

	LDV/SOF+RBV 12 semanas (n=168)[a]		LDV/SOF+RBV 24 semanas (n=168)[a]	
	RVS	Recaída	RVS	Recaída
Antes del trasplante				
CPT B	87% (26/30)	10.3% (3/29)	89% (24/27)	4.0% (1/25)
CPT C	86% (19/22)	5.0% (1/20)	87% (20/23)	9.1% (2/22)
Después del trasplante				
Puntuación de Metavir F0-F3	96% (53/55)	3.6% (2/55)	98% (55/56)	0% (0/55)
CPT A[b]	96% (25/26	0% (0/25)	96% (24/25)	0% (0/24)
CPT B[b]	85% (22/26)	4.3% (1/23)	88% (23/26)	0% (0/23)
CPT C[b]	60% (3/5)	40.0% (2/5)	75% (3/4)	25% (1/4)
FCH	100% (4/4)	0% (0/4)	100% (2/2)	0% (0/2)

a. Seis pacientes (1 en el grupo de tratamiento de 12 semanas y 5 en el grupo de tratamiento de 24 semanas) con ARN del VHC < LIdC en su última medición antes del trasplante, fueron

trasplantados antes de RVS12 y fueron excluidos de SVR12 y de los análisis de recaída. Solamente fueron incluidos en los análisis de recaída los pacientes con SVR12 o recaída demostrada.

b. CPT = Child-Pugh-Turcotte. CPT A = CPT puntuación 5-6 (compensada), CPT B = CPT puntuación 7-9 (descompensada), CPT C = CPT puntuación 10-12 (descompensada).
De 169 pacientes con cirrosis descompensada (antes o después del trasplante CPT B o C), aquellos pacientes que alcanzaron SVR12 y tenían datos de laboratorio disponibles después del tratamiento por 12 semanas (ej. excluyendo pacientes que fallecieron, que fueron trasplantados o datos perdidos para el seguimiento en este punto) fueron evaluados para cambios en sus puntuaciones MELD y CPT.

Cambio en la puntuación MELD*:* 53% (72/135) y 21% (28/135) tuvieron una mejoría o una ausencia de cambio en la puntuación MELD desde la situación basal a la semana 4 después del tratamiento, respectivamente; de los 35 pacientes cuya puntuación MELD fue > 15 en la situación basal, 63% (22/35) tuvieron una puntuación MELD < 15 en la semana 12 después del tratamiento. La mejoría observada en las puntuaciones MELD se debió en gran medida a mejorías en la bilirrubina total.

Cambio en CPT: 59% (79/133) y 34% (45/133) tuvieron una mejoría o una ausencia de cambio de la puntuación CPT desde la situación basal a la semana 12 después del tratamiento, respectivamente; de los 39 pacientes que tenían cirrosis CPT C en la situación basal, 56% (22/39) tenían cirrosis CPT B en la semana 12 después del tratamiento; de los 99 pacientes que tuvieron cirrosis CPT en la situación basal, 29% (27/92) tenían cirrosis CPT A en la semana 12 después del tratamiento. La mejoría observada en las puntuaciones CPT se debió en gran medida a mejorías en la bilirrubina total y la albúmina.

Eficacia clínica y seguridad en el genotipo 2, 3, 4, 5 y 6 (ver también sección 4.4)

Ledipasvir/sofosbuvir se ha evaluado para el tratamiento de la infección por genotipos distintos del 1 en pequeños ensayos de fase 2, tal como se resume a continuación.

En los ensayos clínicos se incluyeron pacientes con o sin cirrosis, que no habían recibido tratamiento previo o con fracaso del tratamiento anterior tras el tratamiento con PEG-IFN + ribavirina +/- un inhibidor de la proteasa del VHC.

Para la infección por el genotipo 2, 4, 5 y 6, el tratamiento consistió en ledipasvir/sofosbuvir sin ribavirina, administrado durante 12 semanas (Tabla 16).

Para la infección por el genotipo 3, se administró ledipasvir/sofosbuvir con o sin ribavirina, también durante 12 semanas (Tabla 17).

Tabla 16. Tasas de respuesta (SVR12) con Ledipasvir/sofosbuvir por 12 semanas en pacientes con infección por VHC genotipos 2, 4, 5 y 6.

Estudio	**GT**	**n**	**TE[a]**	**SVR 12**		**Recaída[b]**
				General	**Cirrosis**	
Estudio 1468 (LEPTON)	2	26	19% (5/26)	96% (25/26)	100% (2/2)	0% (0/25)
Estudio 1119	4	44	50% (22/44)	93% (41/44)	100% (10/10)	7% (3/44)
Estudio 1119	5	41	49% (20/41)	93% (38/41)	89% (8/9)	5% (2/40)

Estudio 0122 (ELECTRON -2)	6	25	0% (0/25)	96% (24/25)	100% (2/2)	4% (1/25)

a. TE: número de pacientes que había recibido tratamiento previo.
b. El denominador para la recaída es el número de pacientes con ARN del VHC < LIdC OQ en su última evaluación durante el tratamiento.

Tabla 17: Tasas de respuesta (SVR12) en pacientes con infección por genotipo 3 (ELECTRON-2).

	LDV/SOF+RBV 12 semanas		**LDV/SOF 12 semanas**	
	RVS	Recaída[a]	RVS	Recaída[a]
Sin tratamiento previo	100% (26/26)	0% (0/26)	64% (16/25)	33% (8/24)
Pacientes sin cirrosis	100% (20/20)	0% (0/21)	71% (15/21)	25% (5/20)
Pacientes con cirrosis	100% (6/6)	0% (0/5)	25% (1/4)	75% (3/4)
Con tratamiento previo	82% (41/50)	16% (8/49)	NS	NS
Pacientes sin cirrosis	89% (25/28)	7% (2/27)	NS	NS
Pacientes con cirrosis	73% (16/22)	27% (6/22)	NS	NS

NS: no estudiada

c. a. El denominador de la recaída es el número de pacientes con ARN del VHC < LIdC OQ de su última evaluación durante el tratamiento.

Propiedades farmacocinéticas: (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Absorción

Tras la administración oral de ledipasvir/sofosbuvir a pacientes infectados por el VHC, la mediana de las concentraciones plasmáticas máximas de ledipasvir se observó a las 4.0 horas después de la administración. Sofosbuvir se absorbió rápidamente y la mediana de las concentraciones plasmáticas máximas se observó aproximadamente 1 hora después de la administración. La mediana de la concentración plasmática máxima de GS-331007 se observó a las 4 horas después de la administración.

Según los análisis farmacocinéticos poblacionales en pacientes infectados por el VHC, las medias geométricas del ABC_{0-24} de ledipasvir (n = 2,113), sofosbuvir (n = 1,542) y GS-331007 (n = 2,113) en situación de equilibrio fueron de 7,290, 1,320 y 12,000 ng•h/mL, respectivamente. Las C_{max} de ledipasvir, sofosbuvir y GS-331007 en situación de equilibrio fueron de 323, 618 y

707 ng/mL, respectivamente. El ABC_{0-24} y la C_{max} de sofosbuvir y GS-331007 fueron similares en los sujetos adultos sanos y en los pacientes con infección por el VHC. En comparación con los sujetos sanos (n = 191), el ABC_{0-24} y la C_{max} de ledipasvir fueron un 24 % y un 32 % más bajas, respectivamente, en los pacientes infectados por el VHC. El ABC de ledipasvir es proporcional a la dosis a lo largo del intervalo posológico comprendido entre 3 y 100 mg. Las ABC de sofosbuvir y GS-331007 son casi proporcionales a la dosis a lo largo del intervalo posológico comprendido entre 200 mg y 400 mg.

Efectos de los alimentos

En comparación con las condiciones de ayuno, la administración de una dosis única de ledipasvir/sofosbuvir con una comida de contenido graso moderado o alto aumentó el ABC_{0-inf} de sofosbuvir aproximadamente en 2 veces, pero no afectó significativamente a la C_{max} de sofosbuvir. Las exposiciones a GS-331007 y ledipasvir no se alteraron como consecuencia de ninguno de los tipos de comida. ledipasvir y sofosbuvir tabletas se puede administrar sin tener en cuenta la ingesta de alimentos.

Distribución

Ledipasvir se une a las proteínas plasmáticas humanas en >99.8 %. Tras una dosis única de 90 mg de [^{14}C]-ledipasvir en sujetos sanos, el cociente sangre/plasma de radioactividad [^{14}C] osciló entre 0.51 y 0.66.

Sofosbuvir se une a las proteínas plasmáticas humanas en aproximadamente un 61-65 % y la unión es independiente de la concentración del fármaco a lo largo del intervalo comprendido entre 1 µg/mL y 20 µg/mL. La unión de GS-331007 a proteínas fue mínima en el plasma humano. Tras una dosis única de 400 mg de [^{14}C]-sofosbuvir en sujetos sanos, el cociente sangre/plasma de radioactividad [^{14}C] fue de aproximadamente 0.7.

Biotransformación

In vitro, no se observó un metabolismo detectable de ledipasvir por parte de las enzimas CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4 humanas. Se han observado datos indicativos de un metabolismo oxidativo lento a través de un mecanismo desconocido. Tras una dosis única de 90 mg de [^{14}C]-ledipasvir, la exposición sistémica se debió casi exclusivamente al fármaco parental (>98 %). El ledipasvir inalterado también es la principal forma presente en las heces.

Sofosbuvir se metaboliza ampliamente en el hígado para formar el trifosfato análogo del nucleósido farmacológicamente activo GS-461203. No se observa el metabolito activo. La vía de activación metabólica engloba una hidrólisis secuencial del resto de carboxiléster catalizado por la catepsina A humana o la carboxilesterasa 1 y una escisión del fosforamidato por parte de la proteína fijadora de nucleótidos de la tríada de la histidina 1 seguida de una fosforilación a través de la vía de biosíntesis de nucleótidos de pirimidina. La desfosforilación da lugar a la formación del metabolito nucleosídico GS-331007, que no se puede refosforilar eficazmente y carece de actividad contra el VHC *in vitro*. En ledipasvir/sofosbuvir, GS-331007 representa aproximadamente el 85 % de la exposición sistémica total.

Eliminación

Tras una dosis única por vía oral de 90 mg de [^{14}C]-ledipasvir, la recuperación total media de la radioactividad [^{14}C] en las heces y en la orina fue del 87 %, con la mayoría de la dosis radioactiva recuperada en las heces (el 86 %). El ledipasvir inalterado excretado con las heces representó una media del 70 % de la dosis administrada y el metabolito oxidativo M19 representó un 2.2 % de la dosis. Estos datos sugieren que la excreción biliar de ledipasvir inalterado es una vía de eliminación principal y que la excreción renal es una vía de escasa importancia (aproximadamente un 1 %). La mediana de la semivida terminal de ledipasvir en voluntarios sanos tras la administración de ledipasvir/sofosbuvir en ayunas fue de 47 horas.

Tras una dosis única por vía oral de 400 mg de [^{14}C]-sofosbuvir, la recuperación total media de la dosis fue superior al 92 %, con una recuperación de aproximadamente el 80 %, el 14 % y el 2.5 % en orina, heces y aire espirado, respectivamente. La mayor parte de la dosis de sofosbuvir recuperada en la orina fue GS-331007 (78 %), mientras que el 3.5 % se recuperó en forma de sofosbuvir. Estos datos indican que la depuración renal es la principal vía de eliminación de GS-331007, con una gran parte secretada activamente. La mediana de la semivida terminal de sofosbuvir y de GS-331007 tras la administración de ledipasvir/sofosbuvir fue de 0.5 y 27 horas, respectivamente.

Ni ledipasvir ni sofosbuvir son sustratos de los transportadores de captación hepática, transportador de cationes orgánicos (TCO) 1, polipéptido transportador de aniones orgánicos (PTAO) 1B1 o PTAO1B3. GS-331007 no es un sustrato de los transportadores renales, incluidos el transportador de aniones orgánicos (TAO)1, TAO3 o TCO2.

Potential de ledipasvir/sofosbuvir in vitro para afectar a otros medicamentos

En las concentraciones alcanzadas en la práctica clínica, ledipasvir no es un inhibidor de los transportadores hepáticos, incluidos el PTAO1B1 o PTAO1B3, BSEP, OCT1, OCT2, TAO1, TAO3, transportador de extrusión de múltiples fármacos y compuestos tóxicos (EMFCT) 1, proteína de resistencia a múltiples fármacos (PRMF) 2 o PRMF4. Sofosbuvir y GS-331007 no son inhibidores de los transportadores de fármacos glucoproteína P, BCRP, PRMF2, BESB, PTAO1B1, PTAO1B3 y TCO1 y GS-331007 no es un inhibidor de TAO1, TCO2 y EMFCT1.

Sofosbuvir y GS-331007 no son inhibidores ni inductores de las enzimas del CYP ni de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Raza y Género

No se han identificado diferencias farmacocinéticas clínicamente relevantes debidas a la raza para ledipasvir, sofosbuvir o GS-331007. No se han identificado diferencias farmacocinéticas clínicamente relevantes debidas al género para sofosbuvir o GS-331007. El ABC y la C_{max} de ledipasvir fueron 77 % y 58 % más altas, respectivamente, en las mujeres que en los hombres; no obstante, la relación entre género y exposición a ledipasvir no se consideró clínicamente relevante.

Ancianos

Los análisis farmacocinéticos poblacionales en pacientes infectados por el VHC mostraron que dentro del intervalo de edad estudiado (18 a 80 años), la edad no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a ledipasvir, sofosbuvir o a GS-331007. Los ensayos clínicos con ledipasvir/sofosbuvir incluyeron a 235 pacientes (8.6 % del número total de pacientes) de 65 años o más.

Insuficiencia renal

La farmacocinética de ledipasvir se estudió con una dosis única de 90 mg del medicamento en pacientes negativos para el VHC con insuficiencia renal grave (TFGe < 30 ml/min por Cockcroft-Gault, mediana [intervalo] del CrCl 22 [17-29] ml/min). No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de ledipasvir entre los sujetos sanos y los pacientes con insuficiencia renal grave.

La farmacocinética de sofosbuvir se estudió en pacientes negativos para el VHC con insuficiencia renal leve (TFGe ≥50 y < 80 mL/min/1.73m^2), moderada (TFGe ≥30 y < 50 mL/min/1.73m^2) y grave (TFGe < 30 mL/min/1.73 m^2) y en pacientes con ESRD que precisan hemodiálisis tras una dosis única de 400 mg de sofosbuvir. En comparación con los pacientes con función renal normal (TFGe >80 mL/min/1.73 m^2), el $ABC_{0\text{-inf}}$ de sofosbuvir fue un 61 %, un 107 % y un 171 % más alta en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, mientras que el ABC_0-inf de GS-331007 fue un 55 %, un 88 % y un 451 % más alta,

respectivamente. En los pacientes con ESRD, en comparación con los pacientes con función renal normal, el $ABC_{0\text{-}inf}$ de sofosbuvir fue un 28 % más alta cuando sofosbuvir se administró 1 hora antes de la hemodiálisis, en comparación con un 60 % más alta cuando sofosbuvir se administró 1 hora después de la hemodiálisis. El $ABC_{0\text{-}inf}$ de GS-331007 en los pacientes con ESRD tratados con sofosbuvir 1 hora antes o 1 hora después de la hemodiálisis fue al menos 10 y 20 veces mayor, respectivamente. GS-331007 se elimina eficazmente mediante hemodiálisis, con un coeficiente de extracción de aproximadamente el 53 %. Tras una dosis única de 400 mg de sofosbuvir, una hemodiálisis de 4 horas eliminó el 18 % de la dosis de sofosbuvir administrada. No se ha establecido la seguridad y eficacia de sofosbuvir en los pacientes con insuficiencia renal grave o ESRD.

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de ledipasvir se estudió con una dosis única de 90 mg de ledipasvir en pacientes negativos para el VHC con insuficiencia hepática grave (clase C de CPT). La exposición plasmática (ABC_{inf}) a ledipasvir fue similar en los pacientes con insuficiencia hepática grave y en los pacientes con función hepática normal que actuaron como controles. Los análisis farmacocinéticos poblacionales en pacientes infectados por el VHC indicaron que la cirrosis no tenía un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a ledipasvir.

La farmacocinética de sofosbuvir se estudió tras la administración de 400 mg del medicamento durante 7 días en pacientes infectados por el VHC con insuficiencia hepática moderada y grave (clases B y C de CPT). En comparación con los pacientes con función hepática normal, el $ABC_{0\text{-}24}$ de sofosbuvir fue un 126 % y un 143 % más alta en los pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave, mientras que el $ABC_{0\text{-}24}$ de GS-331007 fue un 18 % y un 9 % más alta, respectivamente. Los análisis farmacocinéticos poblacionales en pacientes infectados por el VHC indicaron que la cirrosis no tenía un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a sofosbuvir y a GS-331007.

Peso corporal

El peso corporal no tuvo un efecto significativo sobre la exposición a sofosbuvir según un análisis farmacocinético poblacional. La exposición a ledipasvir disminuye con el aumento del peso corporal pero el efecto no se considera clínicamente relevante.

Población pediátrica

La farmacocinética de ledipasvir, sofosbuvir y GS-331007 en pacientes pediátricos no se ha establecido.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

No procede.

Fecha de aprobación / revisión del texto: 29 de abril de 2020