

# DOCUMENTO ANEXO

## (ACTUALIZACIÓN JUNIO 2015)

# RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON GENOTIPO 1

PACIENTES SIN TRATAMIENTO PREVIO	
<b>Pautas recomendadas</b>	<p><b>Sofosbuvir/Ledipasvir</b></p> <p>a. Recomendación general, incluyendo pacientes con cirrosis compensada: Sofosbuvir/Ledipasvir durante 12 semanas (A1). Pacientes sin cirrosis con ARN VHC &lt; 6,8 log: considerar Sofosbuvir/Ledipasvir durante 8 semanas (B1)</p> <p>b. En pacientes con cirrosis descompensada: Sofosbuvir/Ledipasvir + RBV durante 12 semanas o Sofosbuvir/Ledipasvir durante 24 semanas (A1)</p>
	<p><b>Paritaprevir/r- Ombitasvir + Dasabuvir (3D) <sup>1</sup></b></p> <p>a. Genotipo 1b: 3D durante 12 semanas (A1). Pacientes con cirrosis: 3D + RBV durante 12 semanas (A1)</p> <p>b. Genotipo 1a: 3D + RBV durante 12 semanas (A1). Pacientes con cirrosis: 3D + RBV durante 12 semanas 2 (A1)</p>
	<p><b>Sofosbuvir + Simeprevir <sup>1</sup></b></p> <p>Pacientes sin cirrosis 3,4: Sofosbuvir + Simeprevir durante 12 semanas, (A1).</p>
	<p><b>Sofosbuvir + Daclatasvir</b></p> <p>a. Sofosbuvir + Daclatasvir durante 12 semanas (A1).</p> <p>b. Pacientes con cirrosis compensada y descompensada: Sofosbuvir + Daclatasvir + RBV durante 12 semanas (A1)</p>
<b>Pautas desaconsejadas</b>	<p>PR solo o combinado con Sofosbuvir, Simeprevir, Daclatasvir, Boceprevir o Telaprevir; Sofosbuvir con RBV (se desaconseja el uso de estas pautas en pacientes infectados por genotipo 1, en cualquier escenario clínico).</p>
PACIENTES CON FRACASO PREVIO A PF	
<b>Pautas recomendadas</b>	<p><b>Sofosbuvir/Ledipasvir</b></p> <p>a. a. Sofosbuvir/Ledipasvir durante 12 semanas (A1)</p> <p>b. En pacientes con cirrosis: Sofosbuvir/Ledipasvir + RBV durante 12 semanas (A1) o Sofosbuvir/Ledipasvir durante 24 semanas (A1)</p>
	<p><b>Paritaprevir/r- Ombitasvir + Dasabuvir (3D) <sup>1</sup></b></p> <p>a. a. Genotipo 1b: 3D durante 12 semanas (A1). En pacientes con cirrosis, 3D + RBV durante 12 semanas (A1)</p> <p>b. b. Genotipo 1a: 3D + RBV durante 12 semanas (A1). En pacientes con cirrosis, 3D + RBV durante 24 semanas (A1)</p>

<b>Pautas recomendadas</b>	<b>Sofosbuvir + Daclatasvir</b> a. Sofosbuvir + Daclatasvir durante 12 semanas (AI). b. Pacientes con cirrosis: Sofosbuvir + Daclatasvir + RBV x 12 semanas (AI)
	<b>Sofosbuvir + Simeprevir <sup>1</sup></b> Pacientes sin cirrosis: Sofosbuvir + Simeprevir durante 12 semanas 4 (AI).
<b>PACIENTES CON FRACASO PREVIO A PR + NS3/4A</b>	
<b>Pautas recomendadas</b>	<b>PACIENTES CON FRACASO PREVIO A PR + NS3/4A</b>
	<b>Sofosbuvir + Daclatasvir</b> a. Sofosbuvir + Daclatasvir durante 12 semanas (AI) b. En pacientes con cirrosis: Sofosbuvir + Daclatasvir + RBV durante 12 semanas (AI)
<b>Pautas no recomendadas</b>	Cualquier pauta con un inhibidor de NS3A (Simeprevir; 3D) si no podemos descartar la presencia de mutaciones de resistencia en NS3A.
<b>PACIENTES CON FRACASO PREVIO A SOFOSBUVIR + RBV +/- IFN <sup>5</sup></b>	
<b>Pautas recomendadas</b>	Sofosbuvir/Ledipasvir + RBV durante 12 semanas (All)
<b>PACIENTES CON FRACASO PREVIO A NS5A<sup>6</sup></b>	
<b>Pautas recomendadas</b>	Sofosbuvir + Simeprevir + RBV durante 12 semanas1 (BIII).
<b>Pautas recomendadas</b>	Cualquier pauta con un inhibidor de NS5A (Ledipasvir, Daclatasvir u Ombitasvir) si no podemos descartar la presencia de mutaciones de resistencia en NS5A.

<sup>1</sup> Pauta desaconsejada en pacientes con cirrosis descompensada.

<sup>2</sup> Aunque en la ficha técnica, la duración indicada en pacientes cirróticos con genotipo 1a, no pretratados, es 24 semanas, en el estudio TURQUOISE-II la RVS fue similar con la pauta de 12 semanas (92%; 59/64) y 24 semanas (93%; 52/56). No disponemos de información en pacientes con cirrosis avanzada (Ej. plaquetas < 120.000/mm<sup>3</sup>; albúmina < 3,5 g/dL).

<sup>3</sup> En pacientes con genotipo 1b, sin cirrosis y ARN VHC < 6,6 log: considerar Sofosbuvir + Simeprevir durante 8 semanas (BI).

<sup>4</sup> Desconocemos la pauta óptima con sofosbuvir + simeprevir en pacientes con cirrosis.

<sup>5</sup> Sofosbuvir/Ledipasvir + RBV durante 12 semanas es la única pauta estudiada en pacientes con fracaso previo a sofosbuvir con RBV ó PR (Wyles D, et al. AASLD 2014 Abstract O235). En este escenario clínico, se consideran aceptables las pautas recomendadas en pacientes con fracaso previo a PR (BIII).

<sup>6</sup> Sofosbuvir/Ledipasvir durante 24 semanas, única pauta estudiada en pacientes con fracaso previo a Sofosbuvir/Ledipasvir +/- RBV durante 8-12 semanas, mostró una baja eficacia en pacientes con mutaciones de resistencia en NS5A (Wyles D, et al. AASLD 2014. Abstract 0005). La falta de datos clínicos condiciona las recomendaciones en este escenario. Valorar diferir el tratamiento en pacientes no cirróticos (BIII).

## RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON GENOTIPO 2

<b>Pautas recomendadas</b>	Recomendación general: Sofosbuvir + RBV durante 12 semanas (A1) Pacientes cirróticos pretratados:  a. IFN no contraindicado: Sofosbuvir + PR durante 12 semanas (A1) b. IFN contraindicado: Sofosbuvir + RBV durante 16-24 semanas (A1)
----------------------------	---

## RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON GENOTIPO 3

<b>Pautas recomendadas</b>	Paciente sin cirrosis: Sofosbuvir + Daclatasvir durante 12 semanas (A1) Pacientes con cirrosis:  a. IFN no contraindicado: Sofosbuvir + PR durante 12 semanas (A1) b. IFN contraindicado: Sofosbuvir + Daclatasvir + RBV durante 12 semanas (BII)
----------------------------	---

## RECOMENDACIONES DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON GENOTIPO 4

<b>Pautas recomendadas</b>	a. Paritaprevir/r- Ombitasvir (2D) + RBV durante 12 semanas 1 (A1). En pacientes con cirrosis: 2D + RBV durante 24 semanas (BIII).  b. Sofosbuvir/Ledipasvir durante 12 semanas (A1). En pacientes con cirrosis añadir RBV (BIII). En pacientes con cirrosis descompensada: Sofosbuvir/Ledipasvir + RBV durante 24 semanas (BII).
----------------------------	--

<sup>1</sup> Pauta desaconsejada en pacientes con cirrosis descompensada.

**Tabla 1.** Actualización de las pautas de tratamiento en pacientes con genotipo 1

Estudio	Diseño. Población	Pauta	Eficacia (ITT)
ION 1 <sup>1</sup>	Fase 3, aleatorizado, abierto, internacional (EE.UU. y Europa) Pacientes naive, incluyendo cirrosis compensada.	SOF/LDV x12 s SOF/LDV + RBV x12 s SOF/LDV x 24 s SOF/LDV + RBV x24 s	RVS12: SOF/LDV x12s (n=214): 99% (cirrosis, 97%) SOF/LDV + RBV x12s (n=217): 97% (cirrosis, 100%) SOF/LDV x24s (n=217): 98% (cirrosis, 97%) SOF/LDV + RBV x24s (n=217): 99% (cirrosis, 100%)
ION 2 <sup>2</sup>	Fase 3, aleatorizado, abierto, EE.UU. Pacientes pretratados (PR ó PR+IP-VHC), incluyendo cirrosis compensada.	SOF/LDV x12 s SOF/LDV + RBV x12 s SOF/LDV x 24 s SOF/LDV + RBV x24 s	RVS12: SOF/LDV x12s (n=109): 94% (cirrosis, 86%) SOF/LDV + RBV x12s (n=111): 96% (cirrosis, 82%) SOF/LDV x24s (n=109): 99% (cirrosis, 100%) SOF/LDV + RBV x24s (n=111): 99% (cirrosis, 100%)
ION 3 <sup>3</sup>	Fase 3, aleatorizado, abierto, EE.UU. Pacientes naive, no cirróticos	SOF/LDV x12 s SOF/LDV + RBV x8 s SOF/LDV x8 s	RVS12: SOF/LDV x8s (n=215): 94% SOF/LDV + RBV x8s (n=216): 93% SOF/LDV x12s (n=216): 95%
ION 4 <sup>4</sup>	Fase 3, abierto, internacional (EE.UU., Canadá y Nueva Zelanda) Pacientes naive y pretratados, coinfectados por VIH, incluyendo cirrosis compensada.	SOF/LDV x12 s	RVS12 (n=335): 96% - Naive (n=150): 95% - Pretratados (n=185): 97% - No cirrosis (n=268): 96% - Cirrosis (n=67): 94%
SIRIUS <sup>5</sup>	Fase 2, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, Francia Pacientes con cirrosis compensada, pretratados secuencialmente con PR y PR + IP-VHC.	SOF/LDV + RBV x24s SOF/LDV + RBV x12s	RVS12: SOF/LDV x24s (n=77): 97% SOF/LDV + RBV x12s (n=77): 96%
SOLAR-1 <sup>6</sup>	Fase 2, aleatorizado, abierto, EE.UU. Pacientes con cirrosis descompensada (CPT B y C), naive o pretratados.	Sofosbuvir	RVS12: SOF/LDV + RBV x24s (n=55): 89% (CPT B, 89%; CPT C, 90%); SOF/LDV + RBV x12s (n=53): 87% (CPT B, 87%; CPT C, 86%)

OPTIMIST 1 <sup>7</sup>	Fase 3, abierto, internacional (EE.UU. y Canadá) Pacientes naive y pretratados, sin cirrosis	SOF + SMV x12s SOF + SMV x8s	RVS12: SOF + SMV x12s (n=155): 97% - Naive, 97% - Pretratado, 95% - Gt-1a + Q80K, 96%; Gt-1a sin Q80K, 97%; Gt-1b, 97% SOF + SMV x 8s (n=155): 83% - Naive, 85% - Pretratados, 77% - Gt-1a + Q80K, 73%; Gt-1a sin Q80K, 84%; Gt-1b, 92% - IL28B CC, 100%; CT, 84%; TT, 64% - ARN VHC >4M UI/ml, 77%; <4M UI/ml, 96%
OPTIMIST 2 <sup>8</sup>	Fase 3, aleatorizado, abierto, EE.UU. Pacientes pretratados (PR ó PR+IP-VHC), incluyendo cirrosis compensada.	SOF + SMV x12s	RVS12: 83% - Naive, 88% - Pretratados, 79% - Gt-1a + Q80K, 74%; Gt-1a sin Q80K, 92%; Gt-1b, 84% - IL28B CC, 86%; CT, 85%; TT, 79%
SAPPHIRE I <sup>9</sup>	Fase 3, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, internacional (79 centros en Norte América, Europa y Australia) Pacientes naive, no cirróticos	3Da + RBV x 12 s vs. placebo	RVS12 global, 96% (455/473); Gt-1a, 95% (307/322); Gt-1b; 98% (148/151); F0-F1, 97% (352/363); F2, 94% (66/70); F3, 92,5% (37/40)
SAPPHIRE II <sup>10</sup>	Fase 3, abierto, controlado con placebo, doble ciego, internacional (76 centros en Australia, Norte América y Europa) Pacientes pretratados con PR, no cirróticos (n=42 con F3).	3D + RBV x 12 s vs. placebo	RVS12 global, 96 % (286/297); Gt-1a, 96% (166/173), Gt-1b; 97% (119/123); según respuesta previa: recidiva, 95% (82/86); RP, 100% (65/65); RN, 95% (139/146)
PEARL III y PEARL IV <sup>11</sup>	Fase 3, abierto, aleatorizado, controlado con placebo, internacional (53 centros en EEUU, Canadá e Inglaterra). Pacientes naive, no cirróticos, con Gt-1b (PEARL III) o Gt-1a (PEARL IV).	3D + RBV x 12 s vs. 3D + placebo x 12 s	PEARL III: RVS12, 99,5% (209/210) vs. 99% (207/209) PEARL IV: RVS12, 97% (97/100) vs. 90% (185/205); ΔRVS12 con 3D + RBV vs. 3D: 6,8%; IC95%, 1 a 12)

TURQUOISE II <sup>12</sup>	Fase 3, abierto, aleatorizado, internacional (78 centros en EEUU, y Europa). Pacientes naive y pretratados, con cirrosis hepática	3D + RBV x 12 s vs. 3D + RBV x 24 s	RVS12 global, 92% (191/208) vs. 96% (165/172) (p=0,09); Gt-1a, 89% (124/140) vs. 94% (114/121); Gt-1b, 98,5% (67/68) vs. 100% (51/51) Según tratamiento y respuesta previa: naive, 94% (81/86) vs. 95% (70/74); recidiva, 97% (28/29) vs. 100% (23/23); RP, 94% (17/18) vs. 100% (13/13); RN, 87% (67/75) vs. 95% (59/62)
TURQUOISE I <sup>13</sup>	Fase 2-3, abierto, no controlado, multicéntrico (17 centros en Norte América y Puerto Rico). Pacientes naive o pretratados con PR, coinfectados por VIH; TAR: TDF/FT + ATZ o RAL.	3D + RBV x 12 s vs. 3D + RBV x 24 s	Fase 2: RVS12 global, 94% (29/31) vs. 92% (29/32)
ALLY 2 <sup>14</sup>	Fase 3, abierto, aleatorizado, multicéntrico (USA). Pacientes naive y pretratados, Gt- 1-6 (Total, n=203; Gt 1, n= 168) coinfectados por VIH.	Cohorte 1 (naive): SOF + DCV x 12s vs. SOF + DCV x 8 s  Cohorte 2 (pretratados): SOF + DCV x 12 s	Cohorte 1: SVR12 Gt-1, 96% (80/83) vs. 76% (31/41); Gt-1a, 96% (68/71) vs. 80% (28/35); Gt-1b, 100% (12/12) vs. 50% (3/6) Cohorte 2: SVR12 Gt-1, 98% (51/52); Gt-1a, 97% (32/33); Gt-1b, 100% (11/11); no cirróticos: 100% (34/34) cirróticos: 93% (14/15)
ALLY 1 <sup>15</sup>	Fase 3, abierto, multicéntrico Pacientes naive y pretratados (excluidos fallos con NS5A), Gt- 1-6 Cohorte 1: cirrosis avanzadac Cohorte 2: recidiva post-trasplante (F3 25%; F4 20%).	SOF + DCV + RBV 600 mg/ diab x 12 s	Cohorte 1: SVR12 Gt-1, 82% (37/45); Gt-1a 76% (26/34); Gt-1b 100% (11/11) Child-Pugh A, 92% (11/12); Child-Pugh B, 94% (30/32); Child-Pugh C, 56% (9/16) Cohorte 2: SVR12 Gt-1, 95% (39/42); Gt-1a 97% (30/31); Gt-1b (9/10)

- Combinación 3D: paritaprevir/r (150/100 mg/d) y ombitasvir (25 mg/d) co-formulado, en combinación con dasabuvir (250 mg/12h).
- Dosis inicial 600 mg/d, ajustada posteriormente a 1000 mg/día, en función de los valores de hemoglobina y el aclaramiento de creatinina.
- Los pacientes con cirrosis avanzada sometidos a trasplante durante el estudio, podían recibir hasta 12 semanas de tratamiento post-trasplante, con indiferencia de la duración del tratamiento pre-trasplante.

ATZ, Atazanavir; EA, efectos adversos; DC, discontinuación; DCV: Daclatasvir 60 mg/d; RAL, Raltegravir; RBV, ribavirina 1000-1200 mg/d (< 75 Kg: 1000 mg; ≥ 75 Kg: 1200 mg) administrada cada 12 horas; RN, respuesta nula; RP, respuesta parcial; PR: peginterferon/ribavirina; SMV: Simeprevir 400 mg/d; SOF/LDV: Sofosbuvir/Ledipasvir 400/90 mg/d.

## REFERENCIAS

---

1. Afdhal N, et al. N Engl J Med. 2014;370:1889-98.
2. Afdhal N, et al. N Engl J Med. 2014;370:1483-93.
3. Kowdley, K, et al. N Engl J Med. 2014;370:1879-88.
4. Naggie S et al, CROI 2015, LB-152
5. Bourliere M, et al. 65th AASLD. 2014: Abstract LB-6.
6. Flamm SL, et al. 65th AASLD. 2014: Abstract 239.
7. Kwo P, et al. 50th EASLD. 2015: Abstract LP14.
8. Lawitz E, et al. 50th EASLD. 2015: Abstract LP05.
9. Lawitz E, et al. 50th EASLD. 2015: Abstract LP04
10. Feld JJ, et al. N Engl J Med. 2014; 370 (17):1594-603.
11. Zeuzem S, et al. N Engl J Med. 2014; 370(17):1604-14.
12. Ferenci P, et al. N Engl J Med. 2014;370 (21):1983-92.
13. Ferenci P, et al. N Engl J Med 2014; 370: 1973-1982.
14. Sulkowski M, et al. JAMA. doi:10.1001/jama.2015.1328. Published online February 23, 2015.
15. Wyles DL, et al. CROI 2015. Abstract, 151LB.
16. Poordad F, et al. EASL 2015. Abstract LO8



**Tabla 2.** Actualización de las pautas de tratamiento en pacientes con genotipo 2

Estudio	Diseño. Población	Pauta	Eficacia (ITT)
BOSON <sup>1</sup>	Fase 3, aleatorizado, abierto, internacional (UK, Australia, USA, Canadá, Nueva Zelanda) Pacientes cirróticos y pretratados.	SOF + RBV x16s SOF + RBV x24s SOF + PR x 12s	RVS12 en pacientes con Gt-2 SOF + RBV x 16s: 87% (13/15) SOF + RBV x 24s: 100% (17/17) SOF + PR x 12s: 94% (15/16)

## REFERENCIAS

1. Foster GR, et al. EASL. 2015; Abstract L05

**Tabla 3.** Actualización de las pautas de tratamiento en pacientes con genotipo 2

Estudio	Diseño. Población	Pauta	Eficacia (ITT)
BOSON <sup>1</sup>	Fase 3, aleatorizado, abierto, internacional (UK, Australia, USA, Canadá, Nueva Zelanda).	SOF + RBV x 24s SOF + PR x 12s	RVS12: SOF + RBV x 24s (n=126): 87% Cirrosis: 79% SOF + PR x 12s (n=123): 95% Cirrosis: 88%
ALLY-3 <sup>2</sup>	Fase 3, aleatorizado, abierto, internacional.	Fase 3, aleatorizado, abierto, internacional	RVS12: No pretratado n=101): 90% Cirrosis: 58% Pretratado(n=51): 86% Cirrosis: 69%
EAP UK <sup>3</sup>	Estudio observacional Cirrosis CPT ≥ 7 No pretratados y pretratados	SOF + DCV ± RBV x 12s	RVS12 (n=114): 71%

## REFERENCIAS

1. Foster GR, et al. EASL. 2015; Abstract L05
3. Nelson DR, et al. Hepatology 2015: 1127-35
4. Foster GR, et al. EASL. 2015; Abstract

**Tabla 4.** Actualización de las pautas de tratamiento en pacientes con genotipo 4

Estudio	Diseño. Población	Pauta	Eficacia (ITT)
SYNERGY <sup>1</sup>	Fase 2, abierto, EE.UU.	SOF/LDV x 12s	RVS (n=21): 95%
ION-4 <sup>2</sup>	Fase 3, abierto, internacional Coinfectados por VIH no pretratados.	SOF/LDV x 12s	RVS (n=8): 100%
Abergel A, et al <sup>3</sup>	Fase 2, abierto, Francia.	SOF/LDV x 12s	RVS: No pretratados (n=22): 96%; cirróticos 100 (10/10) Pretratados (n=22): 91%
HEPATHER <sup>4</sup>	Estudio observacional, Francia.	SOF + DCV x 12-24s SOF + DCV + RBV x 12-24s SOF + SMV x 12-24s SOF + SMV + RBV x 12-24s	RVS24: SOF + DCV x 12s (n=19): 79% SOF + DCV x 24s (n=6): 100%  SOF + DCV + RBV x 12s (n=3): 100% SOF + DCV + RBV x 24s (n=4): 100%  SOF + SMV x 12s (n=9): 89% SOF + SMV x 12s (n=21): 95%  SOF + SMV + RBV x 12s (n=2): 100% SOF + SMV + RBV x 12s (n=8): 100%
PEARL-1 <sup>5</sup>	Fase 2b, abierto, internacional No pretratados y pretratados.	PTV/OBV + RBV	No pretratados (n=42): 100% Pretratados (n=49): 100
SOLAR-2 <sup>6</sup>	Fase 2, abierto, internacional, cirróticos descompensados y pacientes postrasplantados (F0-F3).	SOF/LDV + RBV x 12s vs. 24s	RVS en pacientes con Gt-4 Postrasplantados: 10/11(91%) vs. 100% (7/7) Cirróticos descompensados: 57% (4/7) vs. 87% (6/7)

## INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS DEL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C

Las interacciones medicamentosas entre los fármacos de acción directa (AAD) usados para el tratamiento de la hepatitis C y los fármacos antirretrovirales usados para el tratamiento de la infección por el VIH son frecuentes ya que muchos de estos medicamentos son metabolizados por el sistema del citocromo P450 hepático y/o son sustratos de diferentes transportadores de fármacos (glicoproteína P, BCRP, OATP, etc.). Algunos antirretrovirales pueden alterar la farmacocinética de los AAD del VHC debido a la inducción (efavirenz) o a la inhibición (ritonavir, cobicistat) de estas enzimas y transportadores. Como resultado, pueden producirse cambios en las concentraciones de los AAD del VHC que, en ocasiones, pueden ser clínicamente relevantes. Por otra parte, estas interacciones pueden ser recíprocas. Algunos AAD del VHC (ledipasvir, paritaprevir/ritonavir) también pueden modificar las concentraciones de algunos antirretrovirales. La tabla 2 resume las principales interacciones entre los AAD del VHC y los diferentes fármacos usados para el tratamiento de la infección por el VIH.

Entre los inhibidores de la proteasa del VHC, simeprevir es sustrato de la isoenzima CYP3A4 del citocromo P450 así como de la glicoproteína P, lo que limita notablemente la posibilidad de combinarlo con fármacos inhibidores o inductores de estas proteínas. Paritaprevir también se metaboliza por el CYP3A4 y, de modo análogo a la terapia antirretroviral, precisa de su potenciación mediante su coadministración con dosis bajas de ritonavir, lo que le confiere un elevado riesgo de interacciones medicamentosas.

Respecto a los inhibidores de la polimerasa, sofosbuvir es análogo de la uridina cuya eliminación es fundamentalmente renal y que no tiene ninguna actividad sobre la actividad del citocromo P450, lo que reduce su probabilidad de presentar interacciones farmacocinéticas con otros fármacos. Sin embargo, aunque se desconoce el mecanismo responsable de esta posible interacción farmacodinámica, se han descrito casos de bradicardia extrema cuando se combina sofosbuvir con amiodarona. En lo que se refiere a dasabuvir, este medicamento forma parte del tratamiento triple con ombitasvir y paritaprevir/ritonavir, por lo que se ve afectado por múltiples interacciones medicamentosas.

Entre los inhibidores de NS5A, aunque daclatasvir es sustrato de CYP3A4, las posibles interacciones entre daclatasvir y los antirretrovirales pueden ser manejadas ajustando las dosis de daclatasvir. Ledipasvir se elimina mayoritariamente sin metabolizar y no induce ni inhibe el P450, lo que le confiere un bajo potencial de interacciones. No obstante, probablemente debido a la inhibición de la glicoproteína P y de otros transportadores, ledipasvir puede aumentar la biodisponibilidad oral de tenofovir y aumentar sus concentraciones plasmáticas, especialmente si el paciente está recibiendo inhibidores de la proteasa del VIH. Finalmente, ombitasvir presenta un elevado número de interacciones medicamentosas debido a su coformulación con paritaprevir y ritonavir.

Además del tratamiento antirretroviral, es importante tener en cuenta que los pacientes co-infectados por el VHC y el VIH frecuentemente consumen otros medicamentos además de los fármacos antirretrovirales, que también pueden verse implicados en interacciones

medicamentosas con los AAD del VHC (antidepresivos, metadona, hipolipemiantes, anticonceptivos orales, inhibidores de la fosfodiesterasa 5, inmunosupresores, etc). En consecuencia, es crucial realizar un registro exhaustivo de toda la medicación que recibe el paciente y considerar la posibilidad de interacciones medicamentosas cuando estos fármacos van a ser usados en la práctica clínica. Para este fin, se puede consultar distintas fuentes bibliográficas (fichas técnicas,...) o bien se puede recurrir diferentes bases de datos que están disponibles on-line y que proporcionan información actualizada ([www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org), [www.interaccionesvih.com](http://www.interaccionesvih.com),...)

## RECOMENDACIONES

- Con el fin de minimizar el riesgo de interacciones medicamentosas en los pacientes co-infectados por VIH y VHC que van a recibir tratamiento con AAD del VHC, es conveniente registrar toda la medicación que recibe el paciente y consultar fuentes bibliográficas o recursos electrónicos que nos permitan usar combinaciones de medicamentos seguras y libres de interacciones o bien efectuar los ajustes de dosis pertinentes cuando esto sea necesario.

## REFERENCIAS

1. Kisser JK, Burton JR, Everson GT. Drug-drug interactions during antiviral therapy for chronic hepatitis C. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:596-606.
2. Soriano V, Labarga P, Barreiro P, Fernandez-Montero JV, de Mendoza C, Esposito I, Benítez-Gutiérrez L, Peña JM. Drug interactions with new hepatitis C oral drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015;11:333-341.
3. Viekirax. Ficha técnica. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003839/WC500183997.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003839/WC500183997.pdf)
4. Exviera. Ficha técnica. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003837/WC500182233.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003837/WC500182233.pdf)
5. Harvoni. Ficha técnica. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003850/WC500177995.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003850/WC500177995.pdf)
6. Sovaldi. Ficha técnica. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002798/WC500160597.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf)
7. Daklinza. Ficha técnica. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003768/WC500172848.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003768/WC500172848.pdf)
8. Olysio. Ficha técnica. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002777/WC500167867.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002777/WC500167867.pdf)

**Tabla 2.** Interacción farmacocinética de los fármacos de acción directa con los antiretrovirales

	Simeprevir	Daclatasvir	Sofosbuvir	Sofosbuvir/ ledipasvir	Paritaprevir/r ombitasvir/dasabuvir
<b>Atazanavir/ritonavir</b>	Contraindicado <sup>a</sup>	Daclatasvir 30 mg QD	No precisa ajuste de dosis <sup>a</sup>	No precisa ajuste de dosis <sup>b</sup>	ATV 300 mg QD sin RTV <sup>f</sup>
<b>Darunavir/ritonavir</b>	Contraindicado	No precisa ajuste de dosis	No precisa ajuste de dosis	No precisa ajuste de dosis <sup>b</sup>	DRV 800 mg QD sin RTV <sup>g</sup>
<b>Lopinavir/ritonavir</b>	Contraindicado <sup>a</sup>	No precisa ajuste de dosis	No precisa ajuste de dosis <sup>a</sup>	No precisa ajuste de dosis <sup>a,b</sup>	Contraindicado
<b>Efavirenz</b>	Contraindicado	Daclatasvir 90 mg QD	No precisa ajuste de dosis	No precisa ajuste de dosis <sup>c</sup>	Contraindicado
<b>Etravirina</b>	Contraindicado <sup>a</sup>	Contraindicado <sup>a</sup>	No precisa ajuste de dosis <sup>a</sup>	Ausencia de datos <sup>d</sup>	Contraindicado <sup>a</sup>
<b>Rilpivirina</b>	No precisa ajuste de dosis	No precisa ajuste de dosis <sup>a</sup>	No precisa ajuste de dosis	No precisa ajuste de dosis <sup>a</sup>	Considerar alternativas <sup>h</sup>
<b>Raltegravir</b>	No precisa ajuste de dosis	No precisa ajuste de dosis <sup>a</sup>	No precisa ajuste de dosis	No precisa ajuste de dosis	No precisa ajuste de dosis
<b>Dolutegravir</b>	No precisa ajuste de dosis <sup>a</sup>	No precisa ajuste de dosis <sup>i</sup>	No precisa ajuste de dosis <sup>i</sup>	No precisa ajuste de dosis <sup>i</sup>	No precisa ajuste de dosis <sup>i</sup>
<b>Elvitegravir/cobicistat</b>	Contraindicado <sup>a</sup>	Daclatasvir 30 mg QD <sup>a</sup>	No precisa ajuste de dosis <sup>a</sup>	Considerar alternativas <sup>a, e</sup>	Contraindicado <sup>a</sup>
<b>Maraviroc</b>	No precisa ajuste de dosis <sup>a</sup>	No precisa ajuste de dosis <sup>a</sup>	No precisa ajuste de dosis <sup>a</sup>	No precisa ajuste de dosis <sup>a</sup>	Ausencia de datos <sup>i</sup>
<b>Tenofovir</b>	No precisa ajuste de dosis	No precisa ajuste de dosis	No precisa ajuste de dosis	Monitorizar toxicidad renal <sup>b</sup>	No precisa ajuste de dosis

<sup>a</sup> Ausencia de datos específicos sobre esta interacción. Recomendación basada en datos teóricos.

<sup>b</sup> El AUC de tenofovir aumentó significativamente cuando se administró con ledipasvir/sofosbuvir. Las concentraciones de tenofovir fueron especialmente elevadas cuando se administró con atazanavir/ritonavir o con darunavir/ritonavir. Se aconseja monitorizar frecuentemente la función renal (filtrado glomerular y parámetros de daño tubular) en pacientes que reciban tenofovir y ledipasvir/sofosbuvir. Esta asociación debe evitarse en pacientes con filtrado glomerular estimado < 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>.

<sup>c</sup> La exposición a ledipasvir disminuyó un 40% en presencia de efavirenz. No obstante, la magnitud de esta interacción no se considera clínicamente relevante y no precisa de ningún ajuste de dosis.

<sup>d</sup> La interacción entre etravirina y ledipasvir/sofosbuvir no ha sido estudiada. Etravirina puede inducir algunos transportadores (BCRP), lo que podría resultar en un descenso de las concentraciones de ledipasvir.

<sup>e</sup> La interacción entre elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato y ledipasvir/sofosbuvir no ha sido estudiada. Si embargo, se espera un aumento en la exposición a tenofovir, por lo que se aconseja monitorizar frecuentemente la función renal si no se dispone de otras alternativas terapéuticas.

<sup>f</sup> Administrar atazanavir 300 mg QD sin ritonavir. Se debe administrar simultáneamente con paritaprevir/ritonavir/ombitasvir.

<sup>g</sup> Administrar darunavir 800 mg QD sin ritonavir. Se debe administrar simultáneamente con paritaprevir/ritonavir/ombitasvir. Puede haber un descenso de hasta un 50% de la C<sub>min</sub> de darunavir, por lo que esta combinación no se recomienda en pacientes con mutaciones de resistencia a darunavir y es necesario monitorizar la eficacia del tratamiento antirretroviral.

<sup>h</sup>Aumento de la exposición a rilpivirina de entre 3 y 4 veces. Esta combinación sólo debe de considerarse en pacientes sin prolongación conocida del intervalo QT y en ausencia de cualquier otro fármaco con potencial para causar prolongación del intervalo QT. Si se emplea esta combinación es necesario monitorizar el ECG de forma muy estrecha.

<sup>i</sup>La interacción entre maraviroc y este régimen no ha sido estudiada. Es esperable un aumento de la exposición a maraviroc por la inhibición del CYP3A4 por ritonavir.

<sup>j</sup>Ausencia de datos, no es esperable ninguna interacción significativa.