ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Medicamento con autorización anulada

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Exviera 250 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 250 mg de dasabuvir (como sodio monohidrato).

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 45 mg de lactosa (como monohidrato).

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimidos recubiertos con película, de color beige, ovalados, con unas dimensiones de 14,0 mm x 8,0 mm y con "AV2" grabado por un lado.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

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

4.2 Posología y forma de administración

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

Posología

La dosis recomendada es de 250 mg de dasabuvir (un comprimido) dos veces al día (por la mañana y por la noche).

Dasabuvir no se debe administrar en monoterapia. Dasabuvir se debe usar en combinación con otros medicamentos para el tratamiento del VHC (ver sección 5.1). Ver la Ficha Técnica de los medicamentos que se utilicen en combinación condasabuvir.

En la Tabla 1 se indican los medicamentos recomendados para administración concomitante y la duración del tratamiento para la terapia combinada condasabuvir.

Medicamento con autorización anulada

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

Población de pacientes	Tratamiento*	Duración
Pacientes con genotipo 1b, sin cirrosis o con cirrosis compensada	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	12 semanas Se puede contemplar la administración durante 8 semanas en los pacientes infectados por el genotipo 1b sin tratamiento previo con fibrosis de leve a moderada** (ver sección 5.1, estudio GARNET)
Pacientes con genotipo 1a, sin cirrosis	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+ ribavirina*	12 semanas
Pacientes con genotipo 1a, con cirrosis compensada	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir+ ribavirina*	24 semanas (ver sección 5.1)
* NOTA: Para aquellos pacientes con genotipo 1 de subtipo desconocido o genotipo 1 mixto, seguir las recomendaciones para pacientes con genotipo 1a. ** Cuando se evalúa la gravedad de la lesión hepática usando métodos no invasivos, el uso de la combinación de biomarcadores sanguíneos o la combinación de medidas de la elasticidad hepática y un análisis de sangre mejoran la precisión. Y se debe realizar antes del tratamiento de 8 semanas en todos los pacientes con fibrosis moderada.		

Dosis omitidas
Si se omite una dosis de dasabuvir el paciente debe tomar la dosis omitida en un plazo de 6 horas. Si han pasado más de 6 horas después de la hora habitual de la toma de dasabuvir, el paciente NO debe tomar la dosis omitida y debe reanudar la toma a la hora habitual prevista. Se debe indicar a los pacientes que no tomen una dosis doble.

Poblaciones especiales de pacientes

Coinfección VIH-1

Se deben seguir las recomendaciones de dosificación de la Tabla 1. Para consultar las recomendaciones de dosificación con los medicamentos antirretrovirales, ver secciones 4.4 y 4.5. Para información adicional ver secciones 4.8 y 5.1.

Receptores de trasplante hepático

Se recomienda el tratamiento de dasabuvir y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir combinado con ribavirina durante 24 semanas en receptores de un trasplante hepático. Podría ser conveniente empezar con una dosis más baja de ribavirina. En el estudio de postrasplante hepático, la dosis de ribavirina se individualizó y la mayoría de los pacientes tomaron de 600 a 800 mg al día (ver sección 5.1). Para consultar las recomendaciones de dosis con los inhibidores de la calcineurina ver sección 4.5.

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

Medicamento con autorización anulada

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

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de dasabuvir en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A). No se debe administrar dasabuvir a los pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (Child-Pugh B o C) (ver sección 5.2).

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

Forma de administración

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

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (Child-Pugh B o C) (ver sección 5.2).

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

La administración concomitante de dasabuvir con medicamentos que son inductores enzimáticos potentes o moderados puede causar un descenso considerable de las concentraciones plasmáticas de dasabuvir y reducir su efecto terapéutico (ver sección 4.5). Abajo se muestran ejemplos de inductores que están contraindicados.

Inductores enzimáticos:

- carbamazepina, fenitoína, fenobarbital
- efavirenz, nevirapina, etravirina
- apalutamida, enzalutamida
- mitotane
- rifampicina
- Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)

Los medicamentos que son inhibidores potentes de CYP2C8 pueden hacer que aumenten las concentraciones plasmáticas de dasabuvir y no se pueden administrar de forma concomitante con dasabuvir (ver sección 4.5). Abajo se incluyen ejemplos de inhibidores de CYP2C8 que están contraindicados.

Inhibidor de CYP2C8

- gemfibrozilo

Medicamento con autorización anulada

Dasabuvir se administra con ombitasvir/ paritaprevir /ritonavir. Para consultar las contraindicaciones con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir ver su Ficha Técnica.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Generales

No se recomienda la administración de dasabuvir en forma de monoterapia, sino que se debe prescribir en combinación con otros medicamentos para el tratamiento del VHC (ver sección 4.2 y 5.1).

Riesgo de descompensación hepática y fallo hepático en pacientes con cirrosis

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

Dasabuvir no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave (Child Pugh B o C) (ver las secciones 4.2, 4.3, 4.8 y 5.2).

Para pacientes con cirrosis:

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

Elevación de la ALT

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

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

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

Medicamento con autorización anulada

Aunque las elevaciones de la ALT asociadas con dasabuvir y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir han sido asintomáticas, se debe instruir a los pacientes para que ante cualquier síntoma que indique una inflamación temprana hepática, tales como fatiga, debilidad, falta de apetito, náuseas y vómitos, así como signos tardíos tales como ictericia y heces descoloridas, consulten a un médico inmediatamente. No es necesaria la monitorización rutinaria de las enzimas hepáticas en pacientes sin cirrosis (para cirróticos, ver arriba). La interrupción precoz puede ocasionar resistencia a los medicamentos, pero se desconocen las implicaciones para un futuro tratamiento.

Embarazo y uso concomitante con ribavirina

Ver también sección 4.6.

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

Uso con tacrolimus, sirolimus y everolimus

La administración concomitante de dasabuvir y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con tacrolimus, sirolimus o everolimus sistémicos aumenta las concentraciones del inmunosupresor debido a la inhibición de CYP3A por ritonavir (ver sección 4.5). Se han observado reacciones adversas graves y/o mortales con la administración concomitante de dasabuvir y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con tacrolimus sistémico, pudiendo esperarse un riesgo similar con sirolimus y everolimus.

Evitar el uso concomitante de tacrolimus o sirolimus con dasabuviry ombitasvir/paritaprevir/ritonavir a menos que los beneficios superen los riesgos. Se recomienda precaución si tacrolimus o sirolimus se usan junto con dasabuvir y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, en la sección 4.5 se pueden encontrar recomendaciones posológicas y estrategias de monitorización. Everolimus no se puede utilizar al no existir presentaciones adecuadas para el ajuste de dosis.

Se deben determinar las concentraciones en sangre de tacrolimus o sirolimus al inicio y durante la administración concomitante con dasabuvir y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y se debe ajustar la dosis y/o frecuencia de administración cuando sea necesario. Se debe controlar, de forma frecuente, a los pacientes para detectar cualquier cambio en la función renal o reacciones adversas asociadas a tacrolimus o sirolimus. Consultar la ficha técnica de tacrolimus o sirolimus para administraciones adicionales e instrucciones de monitorización.

Depresión o trastornos psiquiátricos

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

Actividad específica por genotipos.

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

Medicamento con autorización anulada

No se ha establecido la eficacia de dasabuvir en pacientes con VHC de genotipos diferentes al genotipo 1; por lo tanto no se debe utilizar dasabuvir para tratar a pacientes infectados con otros genotipos distintos al genotipo 1.

Administración concomitante con otros antivirales de acción directa contra el VHC

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

Retratamiento

No se ha demostrado la eficacia de dasabuvir en pacientes previamente expuestos a dasabuvir o a otros medicamentos para los que no se haya demostrado con anterioridad que tengan resistencia cruzada.

Uso con estatinas

Rosuvastatina
Cabe esperar que dasabuvir con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir incremente en más de 3 veces la exposición a rosuvastatina .Si se requiere el tratamiento con rosuvastatina durante el periodo de tratamiento, la dosis máxima diaria de rosuvastatina debe ser de 5 mg (ver sección 4.5, Tabla 2).

Pitavastatina y fluvastatina
No se han investigado las interacciones entre pitavastatina y fluvastatina. Teóricamente, cabe esperar que dasabuvir con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir incremente la exposición a pitavastatina y fluvastatina. Se recomienda la suspensión temporal de pitavastatina/fluvastatina mientras dure el tratamiento con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Si se requiere el tratamiento con estatinas durante el periodo de tratamiento, se puede cambiar a una dosis reducida de pravastatina/rosuvastatina (ver sección 4.5, Tabla 2).

Tratamiento de pacientes coinfectados con VIH

Como dasabuvir está recomendado en combinación con paritaprevir/ombitasvir/ritonavir, y ritonavir puede resultar apto a efectos de resistencia a los IP en pacientes coinfectados con VIH que no estén recibiendo tratamiento antirretroviral, los pacientes coinfectados con VIH sin tratamiento antirretroviral supresivo no deben ser tratados con dasabuvir.
Las interacciones farmacológicas deben tenerse muy en cuenta a la hora de establecer la coinfección con VIH (para más información, ver sección 4.5, Tabla 2).

Atazanavir se puede utilizar en combinación con dasabuvir con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir si se administran a la vez. Ténga en cuenta que atazanavir se debe administrar sin ritonavir, ya que 100 mg de ritonavir se administra una vez al día como parte de la combinación de dosis fija de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. La combinación conlleva un aumento del riesgo de hiperbilirrubinemia (incluyendo la ictericia ocular), especialmente cuando la ribavirina forma parte del tratamiento para la hepatitis C.

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

Para usar inhibidores de la proteasa del VIH distintos de atazanavir y darunavir, consultar la Ficha Técnica de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

Medicamento con autorización anulada

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

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

Los NNRTI distintos de rilpivirina (efavirenz, etravirina y nevirapin)a están contraindicados (ver sección 4.3)

Reactivación del Virus de la Hepatitis B

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

Uso en pacientes diabéticos

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

Lactosa

Exviera contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Dasabuvir se debe administrar siempre con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Cuando se administran de forma conjunta, tienen un efecto sinérgico el uno sobre el otro (ver sección 5.2). Por lo tanto el perfil de interacción de los compuestos se debe considerar como una combinación.

Interacciones farmacodinámicas

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

Interacciones farmacocinéticas

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

Medicamento con autorización anulada

Los estudios *in vivo* de interacciones farmacológicas evaluaron el efecto neto del tratamiento combinado, incluyendo ritonavir. La siguiente sección describe los transportadores específicos y enzimas metabolizadoras afectadas por dasabuvir cuando se combina con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Consultar la Tabla 2 para obtener información detallada con respecto a las interacciones potenciales con otros medicamentos y las recomendaciones de posología para dasabuvir administrado de forma conjunta con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

Medicamentos metabolizados por CYP3A4
Para consultar detalles, ver la Ficha Técnica de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. (ver también la Tabla 2).

Medicamentos transportados por la familia OATP
Ver la Ficha Técnica de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir para consultar detalles acerca de los sustratos de OATP1B1, OAT1B3 y OATP2B1(ver también la Tabla 2).

Medicamentos transportados por BCRP
Dasabuvir es un inhibidor del BCRP *in vivo*. La administración conjunta de dasabuvir con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir juntocon medicamentos que son sustratos de BCRP puede incrementar las concentraciones plasmáticas de estos sustratos de transporte, pudiendo ser necesario ajustar la dosis/monitorización clínica. Tales medicamentos incluyen sulfasalazina, imatinib y algunas estatinas (ver Tabla 2). Ver también Tabla 2 para información específica sobre rosuvastatina, que ha sido evaluada en un estudio de interacción farmacológica.

Medicamentos transportados por P-gp en el intestino
Aunque dasabuvir es, *in vitro,* un inhibidor de P-gp, no se observó un cambio significativo en la exposición al sustrato de P-gp digoxina, cuando ésta se administró con dasabuvir y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. No puede descartarse que la exposición sistémica a dabigatrán etexilato se vea incrementada por dasabuvir como consecuencia de la inhibición de P-gp en el intestino.

Medicamentos metabolizados por glucuronidación
Dasabuvir es un inhibidor del UGT1A1 *in vivo*. La administración conjunta de dasabuvir con medicamentos que son metabolizados de forma primaria por UGT1A1 conduce a un incremento de las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos. Se recomienda realizar monitorizaciones clínicas rutinarias para aquellos medicamentos de índice terapéutico estrecho (p. ej. levotiroxina). Ver también Tabla 2 para información específica sobre raltegravir y buprenorfina, que han sido evaluados en estudios de interacción farmacológica. También se ha descubierto que dasabuvir inhibe UGT1A4, 1A6 y UGT2B7 intestinal *in vitro* en concentraciones relevantes *in vivo*.

Medicamentos metabolizados por CYP2C19
La administración concomitante de dasabuvir con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir puede disminuir la exposición de medicamentos que son metabolizados por CYP2C19 (p. ej. lansoprazol, esomeprazol, s-mefenitoina) que pueden requerir un ajuste de dosis/monitorización clínica. Los sustratos de CYP2C19 evaluados en estudios de interacción de medicamentos incluyen omeprazol y escitalopram (ver Tabla 2).

Medicamentos metabolizados por CYP2C9
Dasabuvir administrado con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir no afectó a la exposición del, sustrato de CYP2C9 warfarina. No se espera que se necesite un ajuste de dosis de otros sustratos de CYP2C9 (AINES (p. ej. ibuprofeno), antidiabéticos (glimepirida, glipizida).

Medicamentos metabolizados por CYP2D6 o CYP1A2
Dasabuvir administrado con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir no afectó la exposición de duloxetina, sustrato de CYP2D6 /CYP1A2. La exposición de ciclobenzaprina, un sustrato del CYP1A2, disminuyó. Se podría necesitar una monitorización clinica y un ajuste de dosis para otros sustratos de

Medicamento con autorización anulada

CYP1A2 (p. ej. ciprofloxacina, teofilina y cafeína). No se espera que requieran ajustes de dosis los sustratos de CYP2D6 (desipramina, metoprolol y dextrometorfano).

Medicamentos excretados por vía renal a través de las proteínas de transporte
Dasabuvir no inhibe los transportadores de aniones orgánicos (OAT1) *in vivo* como muestra la falta de interacción con tenofovir (sustrato de OAT1). Estudios *in vitro* muestran que dasabuvir no inhibe los transportadores de cationes orgánicos (OCT2), los transportadores de aniones orgánicos (OAT3) ni las proteínas de extrusión de multifármacos y toxinas (MATE1 y MATE2K) en concentraciones clínicamente relevantes.

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

<u>Capacidad de otros medicamentos para influir en la actividad farmacocinética de dasabuvir.</u>

Medicamentos que inhiben CYP2C8
La administración concomitante de dasabuvir con inhibidores de CYP2C8 (p. ej. teriflunomida, deferasirox) puede hacer que aumenten las concentraciones plasmáticas de dasabuvir. Está contraindicado el uso de inhibidores potentes de CYP2C8 con dasabuvir (ver sección 4.3 y Tabla 2).

Inductores enzimáticos
Cabe esperar que la administración concomitante de dasabuvir con fármacos inductores potentes o moderados de enzimas reduzca las concentraciones plasmáticas de dasabuvir así como su efecto terapéutico. Los inductores enzimáticos contraindicados se indican en la sección 4.3 y la Tabla 2.

Dasabuvir es un sustrato de P-gp y BCRP y su metabolito principal M1 es un sustrato de OCT1 *in vitro*. No se espera que la inhibición de P-gp y BCRP muestre un incremento de la exposición a dasabuvir clínicamente relevante (Tabla 2).

En todos los estudios de interacciones entre medicamentos se cuantificó el metabolito M1 de dasabuvir. Los cambios en las exposiciones del metabolito fueron generalmente constantes a las observadas para dasabuvir excepto en los estudios con gemfibrozilo, inhibidor de CYP2C8, donde las exposiciones del metabolito disminuyeron hasta un 95 % y en los estudios con carbamazepina, inductor de CYP3A, donde las exposiciones del metabolito disminuyeron sólo hasta un 39 %.

<u>Pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K</u>

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

<u>Estudios de interacción farmacológica</u>

En la Tabla 2 se muestran las recomendaciones de administración concomitante de dasabuvir, con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, con diversos medicamentos.

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

Si se hacen ajustes de la dosis del medicamento concomitante debido al tratamiento con dasabuvir y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, se deben volver a ajustar las dosis una vez concluido el tratamiento con dasabuvir y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

Medicamento con autorización anulada

En la Tabla 2 se resume el efecto de la relación de las medias geométricas ajustadas por mínimos cuadrados (intervalo de confianza del 90 %) sobre la concentración de dasabuvir y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y de los medicamentos concomitantes.
La dirección de la flecha indica el sentido de la variación de la exposición ($C_{máx}$, AUC y $C_{mín}$) de paritaprevir, ombitasvir, dasabuvir y del medicamento concomitante (↑ = *aumento mayor del 20 %,* ↓ = *reducción mayor del 20 %,* ↔ = *variación nula o menor del 20 %*).

Esta no es una lista exclusiva. Dasabuvir se administra con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Para ver las interacciones con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, consultar su Ficha Técnica.

Tabla 2. Interacciones entre dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y otros medicamentos

Medicamento/ posible mecanismo de interacción	ADMINIS-TRADO CON	EFECTO	$C_{máx}$	AUC	C_{valle}	Comentarios clínicos
AMINOSALICILATOS						
Sulfasalazina Mecanismo: inhibición de BCRP por parte deparitaprevir, ritonavir y dasabuvir	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	No estudiado. Se espera que: ↑ sulfasalazina				Se debe tener precaución cuando se administra sulfasalazina junto con dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir.
ANTIARRÍTMICOS						
Digoxina 0,5 mg en una sola dosis Mecanismo: inhibición de P-gp por parte de dasabuvir, paritaprevir y ritonavir	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ digoxina	1,15 (1,04-1,27)	1,16 (1,09-1,23)	1,01 (0,97-1,05)	Aunque no es necesario ajustar la dosis de digoxina, se recomienda una monitorización adecuada de sus niveles séricos.
		↔ dasabuvir	0,99 (0,92-1,07)	0,97 (0,91-1,02)	0,99 (0,92-1,07)	
		↔ ombitasvir	1,03 (0,97-1,10)	1,00 (0,98-1,03)	0,99 (0,96-1,02)	
		↔ paritaprevir	0,92 (0,80-1,06)	0,94 (0,81-1,08)	0,92 (0,82-1,02)	
ANTIBIÓTICOS (ADMINISTRACIÓN SISTÉMICA)						
Sulfametoxazol, trimetoprim 800/160 mg 2 veces al día Mecanismo: Aumento de dasabuvir posiblemente debido a la inhibición de CYP2C8 por trimetoprim	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ Sulfametox-azol	1.21 (1.15-1.28)	1.17 (1.14-1.20)	1.15 (1.10-1.20)	No se necesita ajuste de dosis para dasabuvir+ombitasvir /paritaprevir/ritonavir.
		↑ trimetoprim	1.17 (1.12-1.22)	1.22 (1.18-1.26)	1.25 (1.19-1.31)	
		↑ dasabuvir	1.15 (1.02-1.31)	1.33 (1.23-1.44)	NA	
		↔ ombitasvir	0.88 (0.83-0.94)	0.85 (0.80-0.90)	NA	
		↓ paritaprevir	0.78 (0.61-1.01)	0.87 (0.72-1.06)	NA	

Medicamento con autorización anulada

Medicamento/ posible mecanismo de interacción	ADMINIS-TRADO CON	EFECTO	$C_{máx}$	AUC	C_{valle}	Comentarios clínicos

ANTICANCERÍGENOS						
Apalutamida Enzalutamida Mitotane Mecanismo: inducción de CYP3A4 por parte de apalutamida, enzalutamida o mitotane	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	No estudiado. Se espera que: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				El uso concomitante está contraindicado (ver sección 4.3).
Imatinib Mecanismo: inhibición de BCRP por parte paritaprevir, ritonavir y dasabuvir	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	No estudiado. Se espera que: ↑ imatinib				Se recomienda la monitorización clínica y una reducción de la dosis de imatinib.
ANTICOAGULANTES						
Warfarina 5 mg en una sola dosis y otros antagonistas de la vitamina K	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ R-warfarina	1,05 (0,95-1,17)	0,88 (0,81-0,95)	0,94 (0,84-1,05)	Aunque no se prevee un cambio en la farmacocinética de warfarina, se recomienda una monitorización estrecha del índice internacional normalizado (INR) con todos los antagonistas de la vitamina K. Esto se debe a los cambios en la función hepática durante el tratamiento con dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir.
		↔ S-warfarina	0,96 (0,85-1,08)	0,88 (0,81-0,96)	0,95 (0,88-1,02)	
		↔ dasabuvir	0,97 (0,89-1,06)	0,98 (0,91-1,06)	1,03 (0,94-1,13)	
		↔ ombitasvir	0.94 (0.89-1.00)	0.96 (0.93-1.00)	0.98 (0.95-1.02)	
		↔ paritaprevir	0.98 (0.82-1.18)	1.07 (0.89-1.27)	0.96 (0.85-1.09)	
Medicamento/ posible mecanismo de interacción	**ADMINIS-TRADO CON**	**EFECTO**	**$C_{máx}$**	**AUC**	**C_{valle}**	**Comentarios clínicos**
Dabigatrán etexilato	dasabuvir + ombitasvir/	No estudiado. Se espera que:				dasabuvir + ombitasvir/

Medicamento con autorización anulada

Mecanismo: inhibición de P-gp intestinal por parte de paritaprevir y ritonavir	paritaprevir/ ritonavir	↑ dabigatrán etexilato				paritaprevir/ritonavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de dabigatrán etexilato. Utilizar con precaución.
ANTIEPILÉPTICOS						
Carbamazepina 200 mg una vez al día seguido de 200 mg dos veces al día Mecanismo: inducción de CYP3A4 por parte de carbamazepina	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ carbamazepina	1,10 (1,07-1,14)	1,17 (1,13-1,22)	1,35 (1,27-1,45)	El uso concomitante está contraindicado (ver sección 4.3).
		↓ 10, 11-epóxido de carbamazepina	0,84 (0,82-0,87)	0,75 (0,73-0,77)	0,57 (0,54-0,61)	
		↓ dasabuvir	0,45 (0,41-0,50)	0,30 (0,27-0,33)	NP	
		↓ ombitasvir	0,69 (0,61-0,78)	0,69 (0,64-0,74)	NA	
		↓ paritaprevir	0,34 (0,25-0,48)	0,30 (0,23-0,38)	NA	
Fenobarbital Mecanismo: inducción de CYP3A4 por parte de fenobarbital	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	No estudiado. Se espera que: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				El uso concomitante está contraindicado (ver sección 4.3).
Fenitoína Mecanismo: inducción de CYP3A4 por parte de fenitoína	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	No estudiado. Se espera que: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				El uso concomitante está contraindicado (ver sección 4.3).
S-mefenitoína Mecanismo: inducción de CYP2C19 por parte de ritonavir	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	No estudiado. Se espera que: ↓ S-mefenitoína				Puede ser necesaria una monitorización clínica y un ajuste de la dosis de s-mefenitoína.
ANTIDEPRESIVOS						
Escitalopram 10 mg en una sola dosis	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ escitalopram	1,00 (0,96-1,05)	0,87 (0,80-0,95)	NP	No es necesario ajustar la dosis de escitalopram.
		↑ S-Desmetil-citalopram	1,15 (1,10-1,21)	1,36 (1,03-1,80)	NP	
		↔ dasabuvir	1,10 (0,95-1,27)	1,01 (0,93-1,10)	0,89 (0,79-1,00)	
		↔ ombitasvir	1,09 (1,01-1,18)	1,02 (1,00-1,05)	0,97 (0,92-1,02)	
		↔ paritaprevir	1,12 (0,88-1,43)	0,98 (0,85-1,14)	0,71 (0,56-0,89)	
Duloxetina 60 mg en una sola dosis	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↓ duloxetina	0,79 (0,67-0,94)	0,75 (0,67-0,83)	NP	No es necesario ajustar la dosis de duloxetina.
		↔ dasabuvir	0,94 (0,81-1,09)	0,92 (0,81-1,04)	0,88 (0,76-1,01)	
		↔	0,98	1,00	1,01	

Medicamento con autorización anulada

		ombitasvir	(0,88-1,08)	(0,95-1,06)	(0,96-1,06)	No es necesario ajustar la dosis de dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir.
		↓ paritaprevir	0,79 (0,53-1,16)	0,83 (0,62-1,10)	0,77 (0,65-0,91)	

ANTIFÚNGICOS						
Ketoconazol 400 mg una vez al día Mecanismo: inhibición de CYP3A4/P-gp por parte de ketoconazol y, paritaprevir/ ombitasvir/ritonavir.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ keto-conazol	1,15 (1,09-1,21)	2,17 (2,05-2,29)	NA	El uso concomitante está contraindicado (ver la Ficha Técnica de ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir)
		↑ dasabuvir	1,16 (1,03-1,32)	1,42 (1,26-1,59)	NA	
		↔ ombitasvir	0,98 (0,90-1,06)	1,17 (1,11-1,24)	NA	
		↑ paritaprevir	1,37 (1,11-1,69)	1,98 (1,63-2,42)	NA	
ANTIHIPERLIPEMIANTES						
Gemfibrozilo 600 mg dos veces al día Mecanismo: aumento de la exposición a dasabuvir debido a la inhibición de CYP2C8 y aumento de la exposición a paritaprevir posiblemente debido a la inhibición de OATP1B1 por parte de gemfibrozilo.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ dasabuvir	2,01 (1,71-2,38)	11,25 (9,05-13,99)	NA	El uso concomitante está contraindicado (ver la Ficha Técnica de ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir).
		↑ paritaprevir	1,21 (0,94-1,57)	1,38 (1,18-1,61)	NA	
ANTIMICOBACTERIANOS						
Rifampicina Mecanismo: Inducción de CYP3A4/CYP2C8 por rifampicina	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	No estudiado. Se espera que: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				El uso concomitante está contraindicado (ver sección 4.3).
ANTIHIPERGLUCEMIANTES ORALES BIGUANIDAS						
Metformina 500 mg una dosis	dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir	↓ metformina	0.77 (0.71-0.83)	0.90 (0.84-0.97)	NA	No se necesita ajuste de dosis de metformina cuando se administra de forma conjunta con dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	0.83 (0.74-0.93)	0.86 (0.78-0.94)	0.95 (0.84-1.07)	
		↔ ombitasvir	0.92 (0.87-0.98)	1.01 (0.97-1.05)	1.01 (0.98-1.04)	
		↓ paritaprevir	0.63 (0.44-0.91)	0.80 (0.61-1.03)	1.22 (1.13-1.31)	

Medicamento con autorización anulada

ANTAGONISTAS DEL CALCIO						
Amlodipino 5 mg en una sola dosis Mecanismo: inhibición de CYP3A4 por parte de ritonavir.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ amlodipino	1,26 (1,11-1,44)	2,57 (2,31-2,86)	NA	Se recomienda la reducción de la dosis de amlodipino en un 50 % y monitorizar para detectar efectos clínicos.
		↔ dasabuvir	1,05 (0,97-1,14)	1,01 (0,96-1,06)	0,95 (0,89-1,01)	
		↔ ombitasvir	1,00 (0,95-1,06)	1,00 (0,97-1,04)	1,00 (0,97-1,04)	
		↓ paritaprevir	0,77 (0,64-0,94)	0,78 (0,68-0,88)	0,88 (0,80-0,95)	

ANTICONCEPTIVOS						
Etinilestradiol/ norgestimato 0,035/0,25 mg una vez al día Mecanismo: posiblemente debido a inhibición de UGT por parte de paritaprevir, ombitasvir y dasabuvir.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ etinilestradiol	1,16 (0,90-1,50)	1,06 (0,96-1,17)	1,12 (0,94-1,33)	Los anticonceptivos orales que contengan Etinilestradiol están contraindicados (ver sección 4.3)
		Metabolitos de norgestimato:				
		↑ norgestrel	2,26 (1,91-2,67)	2,54 (2,09-3,09)	2,93 (2,39-3,57)	
		↑ norelgestromina	2,01 (1,77-2,29)	2,60 (2,30-2,95)	3,11 (2,51-3,85)	
		↓ dasabuvir	0,51 (0,22-1,18)	0,48 (0,23-1,02)	0,53 (0,30- 0,95)	
		↔ ombitasvir	1,05 (0,81-1,35)	0,97 (0,81-1,15)	1,00 (0,88- 1,12)	
		↓ paritaprevir	0,70 (0,40-1,21)	0,66 (0,42-1,04)	0,87 (0,67-1,14)	
Noretindrona (píldora únicamente de progestina) 0,35 mg una vez al día	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ noretindrona	0,83 (0,69-1,01)	0,91 (0,76-1,09)	0,85 (0,64-1,13)	No es necesario ajustar la dosis de noretindrona o dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	1,01 (0,90-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	0,95 (0,80-1,13)	
		↔ ombitasvir	1.00 (0.93-1.08)	0.99 (0.94-1.04)	0.97 (0.90-1.03)	
		↑ paritaprevir	1.24 (0.95-1.62)	1.23 (0.96-1.57)	1.43 (1.13-1.80)	
DIURÉTICOS						
Furosemida 20 mg en una sola dosis Mecanismo: posiblemente debido a inhibición de UGT1A1 por parte de paritaprevir, ombitasvir y dasabuvir.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ furosemida	1,42 (1,17-1,72)	1,08 (1,00-1,17)	NA	Monitorizar los efectos clínicos de los pacientes; puede requerirse una disminución de la dosis de furosemida de hasta el 50 %. No es necesario ajustar la dosis de dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	1,12 (0,96-1,31)	1,09 (0,96-1,23)	1,06 (0,98-1,14)	
		↔ ombitasvir	1,14 (1,03-1,26)	1,07 (1,01-1,12)	1,12 (1,08-1,16)	
		↔ paritaprevir	0,93 (0,63-1,36)	0,92 (0,70-1,21)	1,26 (1,16-1,38)	
ANTIVIRALES VHC						
Sofosbuvir 400 mg una vez al día	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ sofosbuvir	1.61 (1.38-1.88)	2.12 (1.91-2.37)	NA	No se necesita ajuste de dosis de sofosbuvir cuando se administra con
		↑ GS-331007	1.02 (0.90-1.16)	1.27 (1.14-1.42)	NA	

Medicamento con autorización anulada

Mecanismo: inhibición de BCRP y P-gp por paritaprevir, ritonavir y dasabuvir		↔ dasabuvir	1.09 (0.98-1.22)	1.02 (0.95-1.10)	0.85 (0.76-0.95)	dasabuvir+ombitasvir/parita-previr/ritonavir
		↔ ombitasvir	0.93 (0.84-1.03)	0.93 (0.87-0.99)	0.92 (0.88-0.96)	
		↔ paritaprevir	0.81 (0.65-1.01)	0.85 (0.71-1.01)	0.82 (0.67-1.01)	
MEDICAMENTOS A BASE DE PLANTAS						
Hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) Mecanismo: inducción de CYP3A4 por parte de hierba de San Juan	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	No estudiado. Se espera que: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				El uso concomitante está contraindicado (ver sección 4.3).
FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA PROTEASA Ver sección 4.4 (Tratamiento de pacientes coinfectados con VIH) y la Ficha Técnica de ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir para consultar la información general sobre el tratamiento de pacientes coinfectados con VIH, incluyendo información sobre los regímenes de tratamiento diferentes que pueden utilizarse.						
Atazanavir 300 mg una vez al día (tomados a la vez) Mecanismo: aumento de la exposición a paritaprevir, posiblemente debido a la inhibición de OATP por parte de atazanavir.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ atazanavir	0,91 (0,84-0,99)	1,01 (0,93-1,10)	0,90 (0,81-1,01)	La dosis recomendada de atazanavir es de 300 mg, sin ritonavir, en combinación con dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir. Se debe administrar atazanavir al mismo tiempo que dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir. La dosis de ritonavir en ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir provocará una potenciación farmacocinética de atazanavir. No es necesario ajustar la dosis de dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir. La combinación de atazanavir y ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir + dasabuvir incrementa los niveles de bilirrubina, en especial cuando la ribavirina es parte del tratamiento de la
		↔ dasabuvir	0,83 (0,71-0,96)	0,82 (0,71-0,94)	0,79 (0,66-0,94)	
		↓ ombitasvir	0,77 (0,70-0,85)	0,83 (0,74-0,94)	0,89 (0,78-1,02)	
		↑ paritaprevir	1,46 (1,06-1,99)	1,94 (1,34-2,81)	3,26 (2,06-5,16)	

Medicamento con autorización anulada

						hepatitis C, ver secciones 4.4 y 4.8.
Atazanavir/ ritonavir 300/100 mg una vez al día (administrado por la noche) Mecanismo: aumento de la exposición a paritaprevir, posiblemente debido a la inhibición de OATP1B1/B3 y CYP3A por parte de atazanavir y a la inhibición de CYP3A por la dosis adicional de ritonavir.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ atazanavir	1,02 (0,92-1,13)	1,19 (1,11-1,28)	1,68 (1,44-1,95)	
		↔ dasabuvir	0,81 (0,73-0,91)	0,81 (0,71-0,92)	0,80 (0,65-0,98)	
		↔ ombitasvir	0,83 (0,72-0,96)	0,90 (0,78-1,02)	1,00 (0,89-1,13)	
		↑ paritaprevir	2,19 (1,61-2,98)	3,16 (2,40-4,17)	11,95 (8,94-15,98)	

Medicamento con autorización anulada

Darunavir 800 mg una vez al día (tomados a la vez) Mecanismo: desconocido	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↓ darunavir	0,92 (0,87-0,98)	0,76 (0,71-0,82)	0,52 (0,47-0,58)	La dosis recomendada de darunavir es de 800 mg una vez al día, sin ritonavir, cuando se administran a la vez con ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir + dasabuvir (la dosis de ritonavir en ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir provocará una potenciación farmacocinética de darunavir). Este tratamiento puede emplearse en ausencia de resistencia extensiva a los IP (por ejemplo, falta de RAM asociadas a darunavir), ver también sección 4.4 No se recomienda darunavir combinado con ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir + dasabuvir en pacientes con resistencia extensiva a los IP. No es necesario ajustar la dosis de dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.
		↔ dasabuvir	1,10 (0,88-1,37	0,94 (0,78-1,14)	0,90 (0,76-1,06)	
		↔ ombitasvir	0,86 (0,77-0,95)	0,86 (0,79-0,94)	0,87 (0,82-0,92)	
		↑ paritaprevir	1,54 (1,14-2,09)	1,29 (1,04-1,61)	1,30 (1,09-1,54)	
Darunavir / ritonavir 600/100 mg dos veces al día Mecanismo: desconocido	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ darunavir	0,87 (0,79-0,96)	0,80 (0,74-0,86)	0,57 (0,48-0,67)	
		↓ dasabuvir	0,84 (0,67-1,05)	0,73 (0,62-0,86)	0,54 (0,49-0,61)	
		↓ ombitasvir	0,76 (0,65-0,88)	0,73 (0,66-0,80)	0,73 (0,64-0,83)	
		↓ paritaprevir	0,70 (0,43-1,12)	0,59 (0,44-0,79)	0,83 (0,69-1,01)	
Darunavir / ritonavir 800/100 mg una vez al día (administrados por la noche) Mecanismo: desconocido	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ darunavir	0,79 (0,70-0,90)	1,34 (1,25-1,43)	0,54 (0,48-0,62)	
		↓ dasabuvir	0,75 (0,64-0,88)	0,72 (0,64-0,82)	0,65 (0,58-0,72)	
		↔ ombitasvir	0,87 (0,82-0,93)	0,87 (0,81-0,93)	0,87 (0,80-0,95)	
		↓ paritaprevir	0,70 (0,50-0,99)	0,81 (0,60-1,09)	1,59 (1,23-2,05)	
	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ lopinavir	0,87 (0,76-0,99)	0,94 (0,81-1,10)	1,15 (0,93-1,42)	No se recomienda el uso de lopinavir/ritonavir 400/100 mg dos veces al día o
		↔ dasabuvir	0,99 (0,75-1,31)	0,93 (0,75-1,15)	0,68 (0,57-0,80)	
		↔ ombitasvir	1,14 (1,01-1,28)	1,17 (1,07-1,28)	1,24 (1,14-1,34)	

Medicamento con autorización anulada

Lopinavir y ritonavir 400/100 mg dos veces al día Mecanismo: aumento de la exposición a paritaprevir, posiblemente debido a la inhibición de CYP3A o de los transportadores de eflujos por lopinavir y por la dosis más elevada de ritonavir.		↑ paritaprevir	2,04 (1,30-3,20)	2,17 (1,63-2,89)	2,36 (1,00-5,55)	800/200 mg una vez al día con dasabuvir y ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir debido al aumento de las exposiciones a paritaprevir (ver la Ficha técnica de ombitasvir/parotaprevir/ritonavir)
FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES NO NUCLEÓSIDOS DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA						
Rilpivirina[2] 25 mg administrado una vez al día, por la mañana, acompañado de alimentos[2] Mecanismo: inhibición de CYP3A por parte de ritonavir.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ rilpivirina	2,55 (2,08-3,12)	3,25 (2,80-3,77)	3,62 (3,12-4,21)	No se recomienda la administración concomitante de dasabuvir y ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir con rilpivirina una vez al día, solo debe considerarse en pacientes sin prolongación del intervalo QT conocida, y sin otra medicación concomitante para la prolongación del intervalo QT. Si se emplea la combinación, se deberá monitorizar de forma constante el ECG, ver sección 4.4. No es necesario ajustar la dosis de dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir
		↔ dasabuvir	1,18 (1,02-1,37)	1,17 (0,99-1,38)	1,10 (0,89-1,37)	
		↔ ombitasvir	1,11 (1,02-1,20)	1,09 (1,04-1,14)	1,05 (1,01-1,08)	
		↑ paritaprevir	1,30 (0,94-1,81)	1,23 (0,93-1,64)	0,95 (0,84-1,07)	
Efavirenz/ emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato 600/ 300/	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	La administración concomitante de pautas a base de efavirenz (inducción enzimática) con paritaprevir/ ritonavir + dasabuvir ha provocado la elevación de la ALT con la consiguiente interrupción prematura del estudio.				Está contraindicado el uso concomitante de tratamientos que

Medicamento con autorización anulada

200 mg una vez al día Mecanismo: posible inducción enzimática por parte de efavirenz.						contengan efavirenz (ver sección 4.3).
Nevirapina etravirina	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	No estudiado. Se espera que: ↓ dasabuvir ↓ ombitasvir ↓ paritaprevir				La administración concomitante está contraindicada (ver sección 4.3).
FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA INTEGRASA						
Dolutegravir 50 mg una vez al dia Mecanismo: posiblemente debido a la inhibición de UGT1A1 por paritaprevir, dasabuvir y ombitasvir y a la inhibición de CYP3A4 por ritonavir	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑dolutegravir	1,22 (1,15-1,29)	1,38 (1,30-1,47)	1,36 (1,19-1,55)	No se necesita ajuste de dosis de dolutegravir cuando se administra con dasabuvir + ombitasvir/parita-previr/ritonavir.
		↔ dasabuvir	1,01 (0,92-1,11)	0,98 (0,92-1,05)	0,92 (0,85-0,99)	
		↔ ombitasvir	0,96 (0,89-1,03	0,95 (0,90-1,00)	0,92 (0,87-0,98)	
		↔ paritapre-vir	0,89 (0,69-1,14)	0,84 (0,67-1,04)	0,66 (0,59-0,75)	
Raltegravir 400 mg dos veces al día Mecanismo: inhibición de UGT1A1 por parte de paritaprevir, ombitasvir y dasabuvir.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ raltegravir	2,33 (1,66-3,27)	2,34 (1,70-3,24)	2,00 (1,17-3,42)	No es necesario ajustar la dosis de raltegravir o dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir
		Durante la administración concomitante no se han observado variaciones clínicamente relevantes de la exposición a dasabuvir, paritaprevir u ombitasvir (basada en la comparación con los datos históricos).				
FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES NUCLEÓSIDOS						
Abacavir/ lamivudina 600/300 mg una vez al día	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ abacavir	0,87 (0,78-0,98)	0,94 (0,90-0,99)	NA	No se necesita ajuste de dosis de abacavir o lamivudina cuando se administra con dasabuvir + ombitasvir/parita-previr/ritonavi
		↓ lamivudina	0,78 (0,72-0,84)	0,88 (0,82-0,93)	1,29 (1,05-1,58)	
		↔ dasabuvir	0,94 (0,86-1,03)	0,91 (0,86-0,96)	0,95 (0,88-1,02)	
		↔ ombitasvir	0,82 (0,76-0,89)	0,91 (0,87-0,95)	0,92 (0,88-0,96)	
		↔ paritapre-vir	0,84 (0,69-1,02)	0,82 (0.70-0,97)	0,73 (0,63-0,85)	
Emtricitabina y Tenofovir	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ emtricitabina	1,05 (1,00-1,12)	1,07 (1,00-1,14)	1,09 (1,01-1,17)	No es necesario ajustar la dosis de emtricitabina/ tenofovir y dasabuvir
		↔ tenofovir	1,07 (0,93-1,24)	1,13 (1,07-1,20)	1,24 (1,13-1,36)	
		↔ dasabuvir	0,85 (0,74-0,98)	0,85 (0,75-0,96)	0,85 (0,73-0,98)	

Medicamento con autorización anulada

200 mg una vez al día/300 mg una vez al día		↔ ombitasvir	0,89 (0,81-0,97)	0,99 (0,93-1,05)	0,97 (0,90-1,04)	+ ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir
		↓ paritaprevir	0,68 (0,42-1,11)	0,84 (0,59-1,17)	1,06 (0,83-1,35)	
INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA						
Rosuvastatina 5 mg una vez al día Mecanismo: inhibición de OATP1B por parte de paritaprevir, así como inhibición de BCRP por parte de paritaprevir, ritonavir o dasabuvir.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ rosuvastatina	7,13 (5,11-9,96)	2,59 (2,09-3,21)	0,59 (0,51-0,69)	La dosis máxima diaria de rosuvastatina debería ser de 5 mg (ver sección 4.4). No es necesario ajustar la dosis de dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir
		↔ dasabuvir	1,07 (0,92-1,24)	1,08 (0,92-1,26)	1,15 (1,05-1,25)	
		↔ ombitasvir	0,92 (0,82-1,04)	0,89 (0,83-0,95)	0,88 (0,83-0,94)	
		↑ paritaprevir	1,59 (1,13-2,23)	1,52 (1,23-1,90)	1,43 (1,22-1,68)	
Pravastatina 10 mg una vez al día Mecanismo: inhibición de OATP1B1 por parte de paritaprevir.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ pravastatina	1,37 (1,11-1,69)	1,82 (1,60-2,08)	NA	Reducir la dosis de pravastatina en un 50%. No es necesario ajustar la dosis de dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir
		↔ dasabuvir	1,00 (0,87-1,14)	0,96 (0,85-1,09)	1,03 (0,91-1,15)	
		↔ ombitasvir	0,95 (0,89-1,02)	0,94 (0,89-0,99)	0,94 (0,89-0,99)	
		↔ paritaprevir	0,96 (0,69-1,32)	1,13 (0,92-1,38)	1,39 (1,21-1,59)	
Fluvastatina Mecanismo: inhibición de OATP1B/BCRP por paritaprevir Pitavastatina Mecanismo: inhibición de OATP1B por paritaprevir	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	No estudiado. Se espera: ↑ fluvastatina ↑ pitavastatina ↔ dasabuvir ↔ ombitasvir ↔ paritaprevir				No se recomienda el uso concomitante con fluvastatina y pitavastatina (ver sección 4.4). Se recomienda la suspensión temporal de fluvastatina y pitavastatina mientras dure el tratamiento. Si se necesita el tratamiento con estatinas durante el periodo de tratamiento, se puede cambiar a una dosis reducida de pravastatina o rosuvastatina. No es necesario ajustar la dosis de dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir
INMUNOSUPRESORES						

Medicamento con autorización anulada

Ciclosporina 30 mg una vez al día una sola dosis[3] Mecanismo: el efecto sobre la ciclosporina se debe a la inhibición de CYP3A4 por parte de ritonavir y el aumento de la exposición a paritaprevir podría deberse a la inhibición de OATP/BCRP/P-gp por parte de ciclosporina.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ ciclosporina	1,01 (0,85-1,20)	5,82 (4,73-7,14)	15,8 (13,81-18,09)	Al iniciar el tratamiento concomitante con dasabuvir y ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir, administrar una quinta parte de la dosis diaria total de ciclosporina una vez al día con ombitasvir, paritaprevir o ritonavir. Monitorizar los niveles de ciclosporina y ajustar, si es necesario, la dosis o la frecuencia de administración. No es necesario ajustar la dosis de dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir
		↓ dasabuvir	0,66 (0,58-0,75)	0,70 (0,65-0,76)	0,76 (0,71-0,82)	
		↔ ombitasvir	0,99 (0,92-1,07)	1,08 (1,05-1,11)	1,15 (1,08-1,23)	
		↑ paritaprevir	1,44 (1,16-1,78)	1,72 (1,49-1,99)	1,85 (1,58-2,18)	
Everolimus 0,75 mg en una sola dosis Mecanismo: el efecto sobre everolimus se debe a la inhibición de CYP3A4 por ritonavir.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ everolimus	4,74 (4,29-5,25)	27,1 (24,5-30,1)	16,1 (14,5-17,9)[4]	No se recomienda la administración concomitante de dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir con everolimus porque se produce un aumento significativo en las exposiciones a everolimus, no pudiendose ajustar de forma adecuada las dosis con las presentaciones disponibles.
		↔ dasabuvir	1,03 (0,90-1,18)	1,08 (0,98-1,20)	1,14 (1,05-1,23)	
		↔ ombitasvir	0,99 (0,95-1,03)	1,02 (0,99-1,05)	1,02 (0,99-1,06)	
		↔ paritaprevir	1,22 (1,03-1,43)	1,26 (1,07-1,49)	1,06 (0,97-1,16)	
Sirolimus 0,5 mg en una sola dosis[5] Mecanismo: el efecto sobre sirolimus se debe a la inhibición de CYP3A4 por ritonavir.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ Sirolimus	6,40 (5,34-7,68)	38,0 (31,5-45,8)	19,6 (16,7-22,9)[6]	No se recomienda el uso concomitante de sirolimus con dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir a menos que los beneficios superen los riesgos (ver sección 4.4). Si sirolimus se usa junto con dasabuvir
		↔ dasabuvir	1,04 (0,89-1,22)	1,07 (0,95-1,22)	1,13 (1,01-1,25)	
		↔ ombitasvir	1,03 (0,93-1,15)	1,02 (0,96-1,09)	1,05 (0,98-1,12)	
		↔ paritaprevir	1,18 (0,91-1,54)	1,19 (0,97-1,46)	1,16 (1,00-1,34)	

Medicamento con autorización anulada

						+ ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir, administrar 0,2 mg de sirolimus dos veces por semana (cada 3 ó 4 días en los mismos dos días de cada semana). Se deben monitorizar las concentraciones de sirolimus en sangre cada 4 a 7 días, hasta que 3 valores valle consecutivos hayan mostrado concentraciones de sirolimus estables. Se debe ajustar la dosis y/o frecuencia de administración de sirolimus según sea necesario. 5 días despues de completar el tratamiento con dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir se debe reanudar la dosis y frecuencia de administración de sirolimus previa al tratamiento con dasabuvir+ ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir, junto con la monitorización rutinaria de las concentraciones en sangre de sirolimus.
Tacrolimus 2 mg en una sola dosis[7] Mecanismo: el efecto sobre el	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ tacrolimus	3,99 (3,21-4,97)	57,1 (45,5-71,7)	16,6 (13,0-21,2)	No se recomienda el uso concomitante de tacrolimus con dasabuvir y ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir a menos que los beneficios
		↔ dasabuvir	0,85 (0,73-0,98)	0,90 (0,80-1,02)	1,01 (0,91-1,11)	
		↔ ombitasvir	0,93 (0,88-0,99)	0,94 (0,89-0,98)	0,94 (0,91-0,96)	
		↓ paritaprevir	0,57 (0,42-0,78)	0,66 (0,54-0,81)	0,73 (0,66-0,80)	

Medicamento con autorización anulada

tacrolimus se debe a la inhibición de CYP3A4 por parte de ritonavir.						superen a los riesgos (ver sección 4.4). Si se usan de manera concomitante tacrolimus con dasabuvir y ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir, no se debe administrar tacrolimus el dia en que se inicie el tratamiento con dasabuvir y ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir. Comenzando al día siguiente del inicio del tratamiento con dasabuvir y ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir; reiniciar el tratamiento con tacrolimus con una dosis reducida basada en las concentraciones en sangre de tacrolimus. La dosis recomendada de tacrolimus es de 0,5 mg cada 7 días. Se deben monitorizar las concentraciones totales de tacrolimus en sangre al inicio y a lo largo de la administración concomitante con dasabuvir y ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir y se debe ajustar la dosis y/o frecuencia de administración según sea necesario. Una vez finalizado el tratamiento con dasabuvir y ombitasvir/ paritaprevir/

Medicamento con autorización anulada

						ritonavir, la dosis y frecuencia de administración adecuadas se deben regir por la evaluación de las concentraciones en sangre de tacrolimus.
QUELANTES DEL HIERRO						
Deferasirox	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	No estudiado. Se espera que: ↑ dasabuvir				Deferasirox puede aumentar la exposición a dasabuvir y debe ser usado con precaución.
FÁRMACOS UTILIZADOS EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE						
Teriflunomida	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	No estudiado. Se espera que: ↑ dasabuvir				Teriflunomida puede aumentar la exposición a dasabuvir y debe ser usado con precaución.
OPIÁCEOS						
Metadona 20-120 mg una vez al día[8]	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ R-metadona	1,04 (0,98-1,11)	1,05 (0,98-1,11)	0,94 (0,87-1,01)	No es necesario ajustar la dosis de metadona y dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir
		↔ S-metadona	0,99 (0,91-1,08)	0,99 (0,89-1,09)	0,86 (0,76-0,96)	
		↔ ombitasvir, paritaprevir y dasabuvir (basado en estudios de comparación cruzada)				
Buprenorfina/ naloxona 4-24 mg/1-6 mg una vez al día[8] Mecanismo: inhibición de CYP3A4 por parte de ritonavir e inhibición de UGT por parte de paritaprevir, ombitasvir y dasabuvir.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ buprenorfina	2,18 (1,78-2,68)	2,07 (1,78-2,40)	3,12 (2,29-4,27)	No es necesario ajustar la dosis de buprenorfina/ naloxona y dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir
		↑ norbuprenorfina	2,07 (1,42-3,01)	1,84 (1,30-2,60)	2,10 (1,49- 2,97)	
		↑ naloxona	1,18 (0,81-1,73)	1,28 (0,92-1,79)	NP	
		↔ ombitasvir, paritaprevir y dasabuvir (basado en estudios de comparación cruzada)				
RELAJANTES MUSCULARES						
Carisoprodol 250 mg una dosis Mecanismo: inducción de	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↓ Carisoprodol	0.54 (0.47-0.63)	0.62 (0.55-0.70)	NA	No se necesita ajuste de dosis de carisoprodol; incrementar la dosis si se indica clinicamente.
		↔ dasabuvir	0.96 (0.91-1.01)	1.02 (0.97-1.07)	1.00 (0.92-1.10)	
		↔ ombitasvir	0.98 (0.92-1.04)	0.95 (0.92-0.97)	0.96 (0.92-0.99)	

Medicamento con autorización anulada

CYP2C19 por ritonavir		↔ paritapre-vir	0.88 (0.75-1.03)	0.96 (0.85-1.08)	1.14 (1.02-1.27)	
Ciclobenzaprina 5 mg una dosis Mecanismo: disminución posiblemente debida a la inducción de CYP1A2 por ritonavir	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↓ cicloben-zaprina	0.68 (0.61-0.75)	0.60 (0.53-0.68)	NA	No se necesita ajuste de dosis de ciclobenzaprina; incrementar la dosis si se indica clinicamente.
		↔ dasabuvir	0.98 (0.90-1.07)	1.01 (0.96-1.06)	1.13 (1.07-1.18)	
		↔ ombitasvir	0.98 (0.92-1.04)	1.00 (0.97-1.03)	1.01 (0.98-1.04)	
		↔ paritapre-vir	1.14 (0.99-1.32)	1.13 (1.00-1.28)	1.13 (1.01-1.25)	
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS						
Paracetamol (administrado con una dosis fija de hidrocodona/parace-tamol) 300 mg una dosis	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ paraceta-mol	1.02 (0.89-1.18)	1.17 (1.09-1.26)	NA	No se necesita ajuste de dosis de paracetamol cuando se administra con dasabuvir + ombitasvir/parita-previr/ritonavir
		↔ dasabuvir	1.13 (1.01-1.26)	1.12 (1.05-1.19)	1.16 (1.08-1.25)	
		↔ ombitasvir	1.01 (0.93-1.10)	0.97 (0.93-1.02)	0.93 (0.90-0.97)	
		↔ paritapre-vir	1.01 (0.80-1.27)	1.03 (0.89-1.18)	1.10 (0.97-1.26)	
Hidrocodona(administrado con una dosis fija de hidrocodona/paracetamol) 5 mg una dosis Mecanismo:inhibición de CYP3A4 por ritonavir	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ hidrocodona	1.27 (1.14-1.40)	1.90 (1.72-2.10)	NA	Se debe considerar una reducción de la dosis de hidrocodona del 50%, y/o una monitorización clinica cuando se administra con dasabuvir + ombitasvir/parita-previr/ritonavir
		Los cambios para ombitasvir, paritaprevir y dasabuvir son los mismos que los mostrados para paracetamol arriba				
INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES						
Omeprazol 40 mg una vez al día Mecanismo: inducción de CYP2C19 por parte de ritonavir.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↓ omeprazol	0,62 (0,48-0,80)	0,62 (0,51-0,75)	NP	Pueden utilzarse dosis más altas de omeprazol cuando esté clínicamente indicado. No es necesario ajustar la dosis de dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir
		↔ dasabuvir	1,13 (1,03-1,25)	1,08 (0,98-1,20)	1,05 (0,93-1,19)	
		↔ ombitasvir	1,02 (0,95-1,09)	1,05 (0,98-1,12)	1,04 (0,98-1,11)	
		↔ paritaprevir	1,19 (1,04-1,36)	1,18 (1,03-1,37)	0,92 (0,76-1,12)	
Esomeprazol Lanzoprazol Mecanismo:	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	No estudiado, se espera: ↓ esomeprazol, lansoprazol				Pueden utilzarse dosis más altas de esomeprazol/lansoprazol cuando esté

Medicamento con autorización anulada

Inducción de CYP2C19 por parte de ritonavir						clínicamente indicado.
FÁRMACOS HIPNÓTICOS Y SEDANTES						
Zolpidem 5 mg en una sola dosis	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↔ zolpidem	0,94 (0,76-1,16)	0,95 (0,74-1,23)	NA	No es necesario ajustar la dosis de zolpidem. No es necesario ajustar la dosis de dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir
		↔ dasabuvir	0,93 (0,84-1,03)	0,95 (0,84-1,08)	0,92 (0,83-1,01)	
		↔ ombitasvir	1,07 (1,00-1,15)	1,03 (1,00-1,07)	1,04 (1,00-1,08)	
		↓ paritaprevir	0,63 (0,46-0,86)	0,68 (0,55-0,85)	1,23 (1,10-1,38)	
Diazepam 2mg una dosis Mecanismo: inducción de CYP2C19 por ritonavir	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↓diazepam	1.18 (1.07-1.30)	0.78 (0.73-0.82)	NA	No se requiere ajuste de dosis de diazepam; incrementar la dosis si está clinicamente indicado.
		↓ nordiaze-pam	1.10 (1.03-1.19)	0.56 (0.45-0.70)	NA	
		↔ dasabuvir	1.05 (0.98-1.13)	1.01 (0.94-1.08)	1.05 (0.98-1.12)	
		↔ ombitasvir	1.00 (0.93-1.08)	0.98 (0.93-1.03)	0.93 (0.88-0.98)	
		↔ paritapre-vir	0.95 (0.77-1.18)	0.91 (0.78-1.07)	0.92 (0.82-1.03)	
Alprazolam 0,5 mg en una sola dosis Mecanismo: inhibición de CYP3A4 por parte de ritonavir.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	↑ alprazolam	1,09 (1,03-1,15)	1,34 (1,15-1,55)	NA	Se recomienda la monitorización clínica del paciente. En función de la respuesta clínica se podrá valorar reducir la dosis de alprazolam. No es necesario ajustar la dosis de dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ritonavir
		↔ dasabuvir	0,93 (0,83-1,04)	0,98 (0,87-1,11)	1,00 (0,87-1,15)	
		↔ ombitasvir	0,98 (0,93-1,04)	1,00 (0,96-1,04)	0,98 (0,93-1,04)	
		↔ paritaprevir	0,91 (0,64-1,31)	0,96 (0,73-1,27)	1,12 (1,02-1,23)	
HORMONAS TIROIDEAS						
Levotiroxina Mecanismo: inhibición de UGT1A1 por parte de paritaprevir, ombitasvir y dasabuvir.	dasabuvir + ombitasvir/ paritaprevir/ ritonavir	No estudiado, se espera: ↑ levotiroxina				Se puede requerir una monitorización clinica y un ajuste de dosis de levotiroxina.

1. lopinavir/ritonavir 800/200 mg una vez al día (administrado por la noche) también fue administrado con dasabuvir y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. El efecto sobre la $C_{máx}$ y AUC de los AADs y lopinavir fue similar al observado cuando se administró 400/100 mg de lopinavir/ritonavir dos veces al día con dasabuvir y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir

Medicamento con autorización anulada

2. rilpivirina fue administrada también por la noche con la comida y 4 horas después de la cena con dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en otros dos brazos del estudio. El efecto sobre las exposiciones de rilpivirina fue similar al observado cuando rilpivirina fue administrada por la mañana con comida con dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

3. ciclosporina 100 mg se administró solo y ciclosporina 30 mg se administradó con dasabuvir +ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Ratios de dosis normalizados de ciclosporina se muestran para la interacción con dasabuvir y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

4. C_{12}:= concentración a las 12 horas de una dosis única de everolimus.

5. sirolimus 2 mg se administró solo, 0,5 mg se administraron con dasabuvir + ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Ratios de dosis normalizados de sirolimus se muestran para la interacción con dasabuvir +ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

6. C_{24}:= concentración a las 24 horas de una dosis única de ciclosporina, tacrolimus o sirolimus.

7. tacrolimus 2 mg se administró solo y 2 mg se administró con dasabuvir +ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Ratios de dosis normalizados de tacrolimus se muestran para la interacción con dasabuvir +ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

8. Parámetros de dosis normalizados para metadona, buprenorfina y naloxona.

Nota: Las dosis utilizadas para dasabuvir +ombitasvir/paritaprevir/ritonavir fueron: 25 mg de ombitasvir, 150 mg de paritaprevir, 100 mg de ritonavir una vez al día y 400 mg o 250 mg de dasabuvir dos veces al día. Las exposiciones a dasabuvir obtenidas fueron similares con la formulación de 400 mg y con con el comprimido de 250 mg. dasabuvir +ombitasvir/paritaprevir/ritonavir fue administrado como dosis múltiples en todos los estudios de interacción de medicamentos excepto los estudios de interacción de medicamentos con carbamazepina, gemfibrozilo, ketoconazol, y sulfametoxazol/trimetoprim.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado exclusivamente en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil / anticoncepción en hombres y mujeres

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

Pacientes de sexo femenino: Las mujeres en edad fértil no deben recibir ribavirina a menos que estén utilizando métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con ribavirina y durante 4 meses tras la finalización del tratamiento.

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

Etinilestradiol está contraindicado en combinación con dasabuvir (ver sección 4.3). Para información adicional sobre anticonceptivos hormonales específicos consúltese las secciones 4.3 y 4.4.

Medicamento con autorización anulada

Embarazo

Los datos relativos al uso de dasabuvir en mujeres embarazadas son muy limitados. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de dasabuvir durante el embarazo.

Si se administra ribavirina de forma concomitante con dasabuvir y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, son aplicables las contraindicaciones relativas al uso de ribavirina durante el embarazo (ver también la Ficha Técnica de ribavirina).

Lactancia

Se desconoce si dasabuvir y sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos farmacocinéticos disponibles en animales han mostrado la excreción de dasabuvir y de sus metabolitos en la leche (Ver sección 5.3). Debido a la posibilidad de que se presenten reacciones adversas del medicamento en los lactantes, se debe decidir entre interrumpir la lactancia o suspender el tratamiento con dasabuvir, teniendo en cuenta la importancia del tratamiento para la madre. Si se administra de forma concomitante con ribavirina, consultar también la ficha técnica de ribavirina.

Fertilidad

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

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de dasabuvir sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Se debe informar a los pacientes de que se han notificado casos de fatiga durante el tratamiento con dasabuvir en combinación con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y ribavirina (ver sección 4.8).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

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

Tabla de reacciones adversas

El perfil de seguridad se basa en los datos agrupados de los ensayos clínicos de fases 2 y 3, procedentes de pacientes que recibieron dasabuvir y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin ribavirina. La mayoría de las reacciones adversas que se listan en la Tabla 3 se clasificaron como de grado 1 de gravedad en los regímenes de dasabuvir y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir.

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

Medicamento con autorización anulada

Tabla 3. Reacciones adversas identificadas con dasabuvir en combinación con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin ribavirina.

Frecuencia	dasabuvir y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + ribavirina* N = 2.044	dasabuvir y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir N = 588
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Frecuentes	Anemia	
Trastornos del sistema inmunológico		
Frecuencia no conocida	Reacción anafiláctica	Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Poco frecuentes	Deshidratación	
Trastornos psiquiátricos		
Muy frecuentes	Insomnio	
Trastornos gastrointestinales		
Muy frecuentes	Náuseas, Diarrea	
Frecuentes	Vómitos	
Trastornos hepatobiliares		
Frecuencia no conocida	Descompensación hepática y fallo hepático	Descompensación hepática y fallo hepático
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Muy frecuentes	Prurito	
Frecuentes		Prurito
Raras	Angioedema	Angioedema
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Muy frecuentes	Astenia Fatiga	

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

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Comparado con sujetos sin cirrosis, en sujetos con cirrosis compensada había una tasa mayor de hiperbilirrubinemia indirecta cuando la ribavirina formaba parte del tratamiento.

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

Medicamento con autorización anulada

Tabla 4. Anomalías analíticas surgidas con el tratamiento seleccionado

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

Niveles séricos elevados de ALT

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

Niveles séricos elevados de bilirrubina

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

Receptores de un trasplante de hígado

Medicamento con autorización anulada

El perfil de seguridad general en receptores de trasplante infectados por VHC que recibieron dasabuvir y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y ribavirina (además de medicamentos inmunosupresores) fue similar al de los sujetos tratados con dasabuvir y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir y ribavirina en ensayos clínicos de fase 3, aunque algunas reacciones adversas se observaron con mayor frecuencia. 10 sujetos (29,4 %) tuvieron al menos un valor de hemoglobina después del valor basal de menos de 10 g / dL. 10 de los 34 sujetos (29,4 %) modificaron la dosis de ribavirina debido a la disminución de la hemoglobina y un 2,9 % de los sujetos (1/34) interrumpió el uso de la ribavirina. La modificación de la dosis de ribavirina no tuvo un impacto en las tasas de RVS. 5 de los sujetos requirieron eritropoyetina, los cuales recibieron de 1.000 a 1.200 mg diarios de dosis inicial de ribavirina. Ningún sujeto recibió una transfusión sanguínea.

Pacientes co-infectados con VIH/VHC

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

Sujetos infectados con GT1 con o sin cirrosis con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal

Dasabuvir y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, con o sin ribavirina, fueron evaluados en 68 sujetos con infección por genotipo 1 con o sin cirrosis, con insuficiencia renal grave o enfermedad renal terminal (ver Sección 5.1). El perfil global de seguridad en pacientes con insuficiencia renal grave fue similar a la observada en estudios previos de fase 3 en sujetos sin insuficiencia renal grave, exceptuando una gran proporción de sujetos que requirieron intervención por descensos en el nivel de hemoglobina sérica asociados al uso de ribavirina. El nivel basal de hemoglobina fue de 12,1 g/dl y el descenso medio en hemoglobina al terminar el tratamiento en sujetos que tomaban RBV fue de 1,2 g/dl. Treinta y nueve de los 50 sujetos que recibieron ribavirina requirieron su interrupción, y 11 de esos sujetos fueron tratados también con eritropoyetina. Cuatro sujetos experimentaron un nivel de hemoglobina < 8 g/dl. Dos de los sujetos recibieron una transfusión sanguínea. No se observaron acontecimientos adversos en forma de anemia en los 18 sujetos infectados con GT1b que no recibieron ribavirina. Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir, fue evaluado sin ribavirina en 18 pacientes infectados con GT1a y GT4; en los que no se observaron eventos adversos en forma de anemia.

Poblaciones pediátricas

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

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

La dosis única más alta documentada de dasabuvir administrada a sujetos sanos fue de 2 g. No se observaron reacciones adversas asociadas a los estudios o alteraciones de laboratorio clínicamente relevantes. En caso de sobredosis, se recomienda monitorizar la aparición de signos o síntomas de

Medicamento con autorización anulada

reacciones o efectos adversos en el paciente e instituir inmediatamente un tratamiento sintomático adecuado.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antivirales para uso sistémico; antivirales de acción directa; código ATC: J05AP09.

Mecanismo de acción

Dasabuvir es un inhibidor no nucleósido de la polimerasa de ARN dependiente del ARN del VHC codificada por el gen NS5B, que es imprescindible para la replicación del genoma viral.
La administración concomitante de dasabuvir con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir combina tres medicamentos antivirales de acción directa con diferentes mecanismos de acción y perfiles de resistencia no superponibles, que actúan sobre el VHC en distintas etapas del ciclo viral. Consultar en la Ficha Técnica de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir sus propiedades farmacológicas.

Actividad en cultivos celulares y estudios bioquímicos

La CE_{50} de dasabuvir frente a las cepas de genotipos 1a-H77 y 1b-Con1 en ensayos de cultivos celulares con replicones del VHC fue de 7,7 y 1,8 nM, respectivamente. La actividad de dasabuvir frente a replicones se atenuaba del orden de 12 a 13 veces en presencia de plasma humano al 40 %. La CE_{50} media de dasabuvir frente a replicones que contenían el gen NS5B, en un panel de aislados de genotipos 1a y 1b no tratados previamente en cultivo celular de replicones del VHC, fue de 0,77 nM (intervalo de 0,4 a 2,1 nM; n=11) y 0,46 nM (intervalo de 0,2 a 2 nM; n=10), respectivamente. En ensayos bioquímicos, dasabuvir inhibió un panel de polimerasas de los genotipos 1a y 1b con una CI_{50} media de 4,2 nM (intervalo de 2,2 a 10,7 nM; n = 7).

La CE_{50} del metabolito M1 de dasabuvir frente a las cepas de genotipos 1a-H77 y 1b-Con1 en ensayos de cultivos celulares con replicones del VHC fue de 39 y 8 nM, respectivamente, y la actividad del metabolito M1 fue atenuada de 3 a 4 veces en presencia de plasma humano al 40 %. Dasabuvir redujo, en los estudios bioquímicos, la actividad de polimerasas NS5B del VHC de los genotipos 2a, 2b, 3a y 4a (valores CI_{50} que van desde 900 nM a > 20 μM).

Resistencia

En cultivos celulares
La resistencia a dasabuvir conferida por la variante de NS5B, seleccionada en cultivos celulares o identificada en ensayos clínicos de fase 2b y 3, se caracterizó fenotípicamente en los replicones adecuados del genotipo 1a o 1b.

En el genotipo 1a, las sustituciones C316Y, M414T, Y448H, A553T, G554S, S556G/R e Y561H de la proteína NS5B del VHC reducían la sensibilidad frente a dasabuvir. En el replicón de genotipo 1a, la actividad de dasabuvir era reducida de 21 a 32 veces por las sustituciones M414T, S556G o Y561H; de 152 a 261 veces por las sustituciones A553T, G554S o S556R; y 1.472 y 975 veces por las sustituciones C316Y y Y448H, respectivamente. Se observaron G558R Y D559G/N como sustituciones surgidas con el tratamiento, pero no fue posible evaluar la actividad de dasabuvir frente a estas variantes debida a su escasa capacidad de replicación. En el genotipo 1b, las sustituciones C316N, C316Y, M414T, Y448H y S556G de la NS5B del VHC reducían la sensibilidad frente a dasabuvir. La actividad de dasabuvir se redujo 5 y 11 veces por las sustituciones C316N y S556G, respectivamente; 46 veces por las sustituciones M414T o Y448H; y 1.569 veces por la sustitución C316Y en el replicón de genotipo 1b. Dasabuvir conservaba plena actividad frente a replicones que

Medicamento con autorización anulada

contenían las sustituciones S282T en el sitio de unión del nucleósido, M423T en el sitio del brazo inferior, y P495A/S, P496S o V499A en el sitio del brazo superior.

Efecto de los polimorfismos o las sustituciones basales del VHC sobre el resultado del tratamiento
En ensayos clínicos de fase 2b y3, se analizaron los datos agrupados de los sujetos con infección por VHC de genotipo 1 que recibieron tratamiento con dasabuvir, ombitasvir y paritaprevir con o sin ribavirina, para investigar la asociación entre los polimorfismos o sustituciones basales de NS3/4A, NS5A o NS5B y el resultado del tratamiento basado en las pautas recomendadas.

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

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

Medicamento con autorización anulada

Tabla 5. Sustituciones de aminoácidos surgidas durante el tratamiento en el análisis de datos agrupados de dasabuvir y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con y sin ribavirina en ensayos clínicos de fase 2b y 3 (n=2510)

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

a. Observado en al menos 2 sujetos con el mismo subtipo.
b. N=66 para la diana NS5B.
c. Las sustituciones se observaron en combinación con otras sustituciones emergentes en posición R155 o D168 de la NS3.
d. Observadas en combinación en sujetos infectados por el genotipo 1b.
e. Observadas en combinación en el 6 % (4/67) de los sujetos.

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

Persistencia de sustituciones asociadas con resistencia

La persistencia de sustituciones de aminoácidos que se asocian a resistencia frente a dasabuvir, ombitasvir y paritaprevir, en posiciónes NS5B, NS5A y NS3, respectivamente, se ha evaluado en sujetos infectados por el genotipo 1a que participaron en ensayos de fase 2b. Las variantes M414T, G554S, S556G, G558R o D559G/N en NS5B surgidas durante el tratamiento con dasabuvir se observaron en 34 sujetos. Las variantes M28T, M28V o Q30R en NS5A surgidas durante el tratamiento con ombitasvir se observaron en 32 sujetos. Las variantes V36A/M, R155K o D168V en NS3 surgidas durante el tratamiento con paritaprevir se observaron en 47 sujetos.
Las variantes V36A/M y R155K de NS3 y las variantes M414T y S556G de NS5B seguían siendo detectables en la semana 48 después del tratamiento, momento en el que no se detectaban la variante D168V de NS3 y las restantes variantes de NS5B. Todas las variantes de NS5A surgidas con el tratamiento seguían siendo detectables en la semana 48 después del tratamiento. Debido a las elevadas tasas de RVS que se dan en el genotipo 1b, no fue posible establecer tendencias de persistencia de las variantes surgidas con el tratamiento en dicho genotipo.

El hecho de que no se detecten virus que contengan una sustitución asociada a resistencia no significa que el virus resistente no se encuentre presente a niveles clínicamente relevantes. Se desconoce la repercusión que pueda tener a largo plazo la aparición o persistencia de virus con sustituciones asociadas con resistencia frente a dasabuvir y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en el tratamiento futuro.

Medicamento con autorización anulada

Resistencia cruzada

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

Eficacia y seguridad clínica

La eficacia y la seguridad de dasabuvir en combinación con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con y sin ribavirina se evaluó en ocho ensayos clínicos de fase 3, incluido dos ensayos en el que participaron exclusivamente pacientes con cirrosis compensada (Child-Pugh A)], en más de 2.360 sujetos con infección crónica por el VHC de genotipo 1, tal como se resume en la Tabla 6.

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

Ensayo	Número de sujetos tratados	Genotipo del VHC (GT)	Resumen del diseño del estudio
Sujetos sin experiencia de tratamiento (naïve), sin cirrosis			
SAPPHIRE I	631	GT1	Grupo A: dasabuvir y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Grupo B: Placebo
PEARL III	419	GT1b	Grupo A: dasabuvir y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Grupo B: dasabuvir y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
PEARL IV	305	GT1a	Grupo A: dasabuvir y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Grupo B: dasabuvir y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
GARNET (abierto)	166	GT1b	dasabuvir y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (8 semanas)
Sujetos tratados previamente con Peginterferón + Ribavirina, sin cirrosis			
SAPPHIRE II	394	GT1	Grupo A: dasabuvir y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Grupo B: Placebo
PEARL II (abierto)	179	GT1b	Grupo A: dasabuvir y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV Grupo B: dasabuvir y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir
Sujetos naïve y tratados previamente con Peginterferón + Ribavirina, con cirrosis compensada			
TURQUOISE-II (abierto)	380	GT1	Grupo A: dasabuvir y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV (12 semanas) Grupo B: dasabuvir y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir + RBV (24 semanas)
TURQUOISE-III (abierto)	60	GT1b	dasabuvir y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir (12 semanas)

En los ocho ensayos, la dosis de dasabuvir fue de 250 mg dos veces al día, y la dosis de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir fue de 25 mg/150 mg/100 mg una vez al día. En los sujetos que recibieron ribavirina, la dosis fue de 1000 mg/día en los sujetos con peso inferior a 75 kg, y de 1200 mg/día en los sujetos con peso igual o superior a 75 kg.

Medicamento con autorización anulada

La respuesta virológica sostenida (RVS) era el criterio de valoración principal para determinar la tasa de curación en los estudios de fase 3, y se definió como "ARN del VHC incuantificable o indetectable 12 semanas después de finalizar el tratamiento (RVS12)". La duración del tratamiento se prefijó en cada ensayo y no dependía de los niveles de ARN del VHC que presentasen los pacientes (algoritmo no guiado por respuesta). Los títulos plasmáticos de ARN del VHC se determinaron durante los ensayos clínicos con la tecnología COBAS TaqMan de VHC (versión 2.0) para uso con el High Pure System (excepto el estudio GARNET en el que se utilizó el kit COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan de VHC versión 2.0). El ensayo High Pure System tuvo un límite inferior de cuantificación (LIC) de 25 UI por mL y el ensayo AmpliPrep tuvo un LIC de 15 UI por mL.

Ensayos clínicos en adultos no tratados previamente (naïve)

SAPPHIRE-I – genotipo 1, naïve al tratamiento, sin cirrosis.

Diseño: aleatorizado, internacional multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo.
Tratamiento: dasabuvir y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con ribavirina en función del peso corporal durante 12 semanas.

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

Tabla 7. RVS12 de los sujetos infectados por el genotipo 1, naïve, del ensayo SAPPHIRE-I

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

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

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

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

PEARL-III – genotipo 1b, naïve al tratamiento, sin cirrosis.

Diseño: aleatorizado, internacional multicéntrico, doble ciego, régimen controlado.
Tratamiento: dasabuvir y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin ribavirina en función del peso corporal durante 12 semanas.

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

Medicamento con autorización anulada

Tabla 8. RVS12 de los sujetos infectados por el genotipo 1b, naïve, del ensayo PEARL III

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

PEARL-IV – genotipo 1[a] naïve al tratamiento, sin cirrosis.

Diseño: aleatorizado, internacional multicéntrico, doble ciego, régimen controlado.
Tratamiento: dasabuvir y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin ribavirina en función del peso corporal durante 12 semanas.

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

Tabla 9. RVS12 de los sujetos infectados por el genotipo 1a, naïve, del ensayo PEARL IV

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

GARNET-Genotipo 1b, naïve, sin cirrosis.

Diseño: abierto, multicéntrico, de un solo brazo
Tratamiento: dasabuvir, ombitasvir/paritaprevir/ritonavir durate 8 semanas.

Los sujetos tratados (n=166) tenían una mediana de edad de 53 años (rango: 22 a 82); 56,6% eran mujeres; 3% eran asiáticos; 0,6 % eran de raza negra; 7,2% presentaban niveles basales de ARN del VHC de 6.000.000 UI/ml como mínimo; 9% tenían fibrosis en puente (F3) y 98,2% tenían infección por el genotipo 1b del VHC (un sujeto de cada uno tenía infección por genotipo 1a, 1d y 6).

Medicamento con autorización anulada

Tabla 10. RVS12 de los sujetos infectados por el genotipo 1b, naïve, sin cirrosis

	dasabuvir y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir durante 8 semanas n/N (%)
RSV_{12}	160/163 (98,2)
IC[a] del 95%	96,1; 100.0
F0-F1	138/139 (99,3)[b]
F2	9/9 (100)
F3	13/15 (86,7)[c]

a. Calculado utilizando la aproximación normal a la distribución binomial
b. 1 paciente interrumpió el tratamiento por no cumplimiento
c. Recidiva en 2/15 pacientes (carga confirmada de ARN del VHC ≥ 15 UI/mL tras el tratamiento, antes o durante la ventana de RVS12 entre los sujetos con carga de ARN del VHC < 15 UI/mL en la última observación con al menos 51 días de tratamiento).

Ensayos clínicos en adultos tratados previamente con Peginterferón y con Ribavirina

SAPPHIRE-II – genotipo 1, tratados previamente con pegIFN+RBV, sin cirrosis.

Diseño: aleatorizado, internacional multicéntrico, doble ciego, controlado frente a placebo.
Tratamiento: dasabuvir y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con ribavirina en función del peso corporal durante 12 semanas.

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

Medicamento con autorización anulada

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

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

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

PEARL-II – genotipo 1b, tratamiento previo con pegIFN+RBV, no-cirrótico.

Diseño: aleatorizado, internacional multicéntrico, abierto, régimen controlado.
Tratamiento: dasabuvir y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin ribavirirna en función del peso corporal durante 12 semanas.

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

Medicamento con autorización anulada

Tabla 12. RVS12 de los sujetos infectados por el genotipo 1b, tratados previamente con Peginterferón y con Ribavirina, del ensayo PEARL II

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

Ensayo clínico en sujetos con cirrosis compensada

TURQUOISE-II – naïve al tratamiento y tratados previamente con pegIFN+RBV con cirrosis compensada.

Diseño: aleatorizado, internacional multicéntrico, abierto.
Tratamiento: dasabuvir y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con ribavirina en función del peso corporal durante 12 ó 24 semanas.

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

Medicamento con autorización anulada

Tabla 13. RVS12 de los sujetos infectados por el genotipo 1 con cirrosis compensada y con experiencia de tratamiento previo y naïve de pegIFN/RBV.

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

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

En la Tabla 14 se presentan las tasa de recidiva en sujetos cirróticos con genotipo 1a por valores de laboratorio en el momento basal.

Tabla 14. TURQUOISE-II: tasas de recidiva por valores de laboratorio en el momento basal tras 12 y 24 semanas de tratamiento en sujetos con infección genotipo 1a y cirrosis compensada

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

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

Medicamento con autorización anulada

TURQUOISE-III – naïve al tratamiento y tratados previamente con pegIFN+RBV con cirrosis compensada.

Diseño: internacional multicéntrico, abierto.
Tratamiento: dasabuvir y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir sin ribavirirna durante 12 semanas.

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

Tabla 15. Principales características demográficas en el TURQUOISE-III

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

Análisis de los datos agrupados de los ensayos clínicos

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

Análisis conjunto de la eficacia
En los ensayos clínicos fase 3, 1.075 sujetos (incluidos 181 con cirrosis compensada) recibieron la pauta de tratamiento recomendada (ver sección 4.2). En la Tabla 16 se reflejan las tasas de RVS de estos sujetos.

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

Medicamento con autorización anulada

Tabla 16. Tasas de RVS12 obtenidas con las pautas de tratamiento recomendadas en función de la población de pacientes

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

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

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

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

TURQUOISE-I – naïve al tratamiento y tratados previamente con pegIFN+RBV con coinfección por VHC GT1 o GT4/VIH-1 sin cirrosis o con cirrosis compensada.

Diseño: aleatorizado, internacional multicéntrico, abierto.
Tratamiento: ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir coadministrado con o sin ribavirirna en función del peso corporal durante 12 ó 24 semanas.

Para consultar las recomendaciones posológicas en pacientes coinfectados VIH-1/VHC, ver la sección 4.2. Los sujetos estaban siendo tratados para el VIH-1 con un régimen antiretroviral (TAR) estable que incluía atazanavir potenciado por ritonavir o raltegravir, dolutegravir (parte 2 solo), o darunavir (parte 1b y parte 2 GT4 solo) administrado de forma conjunta con una combinación base de tenofovir más emtricitabina o lamivudina. La Parte 1 del estudio fue una cohorte piloto de Fase 2 que consta de 2 partes, Parte 1a (63 sujetos) y Parte 1b (22 sujetos). La parte 2 era una cohorte de fase 3 que consta de 233 sujetos.

En la Parte 1a, todos los sujetos recibieron dasabuvir y ombitasvir / paritaprevir / ritonavir con ribavirina durante 12 o 24 semanas. Los sujetos tratados (n = 63) tenían una mediana de edad de 51 años (rango: entre 31 y 69); el 24 % eran de raza negra; el 19 % con cirrosis compensada; el 67 % eran naïve al tratamiento; el 33 % había fracasado al tratamiento previo con pegIFN/RBV; el 89 % tenían infección por el VHC genotipo 1a.

En la parte 1b, todos los sujetos recibieron dasabuvir y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con ribavirina durante 12 semanas. Sujetos tratados (n=22) tenían una media de edad de 54 años (rango: de 34 a 68); el 41% eran de raza negra; el 14% tenían cirrosis compensada; el 86% eran naïve para el tratamiento para VHC; el 14% tuvo un tratamiento previo fallido con pegIFN/RBV; el 68% tenía infección por genotipo 1a.

Medicamento con autorización anulada

En la parte 2, los sujetos con VHC GT1 recibieron dasabuvir y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin ribavirina durante 12 ó 24 semanas. Los sujetos con VHC GT4 recibieron ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con ribavirina durante 12 ó 24 semanas. Los sujetos tratados (n=233) tenían una edad media de 49 años (rango: de 26 a 69); el 10% eran de raza negra; el 12% tenían cirrosis compensada; el 66% era de nuevo tratamiento; el 32% tuvo un tratamiento previo fallido con pegIFN/RBV; el 2% tuvo un tratamiento previo fallido con sofosbuvir.

La Tabla 17 muestra el análisis principal de eficacia de RVS12 realizado en sujetos con coinfección por VHC GT1 / VIH-1 que recibieron el régimen recomendado en la Parte 2 del estudio TURQUOISE-I

Tabla 17. Evaluación principal de la RVS12 para la Parte 2, Sujetos con coinfección por VHC GT1/VIH-1 en TURQUOISE-I.

Objetivos	**dasabuvir y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin ribavirina durante 12 ó 24 semanas n = 200[a]**
RVS12, n/N (%) [IC 95%]	194/200 (97.0) [93.6, 98.6]
Resultado para sujetos que no logran RVS12	
FV durante tratamiento	1
Recidiva	1
Otros[b]	4

a. Incluye todos los sujetos de VHC GT1 en la Parte 2, excepto los sujetos del brazo G que no recibieron el régimen recomendado.
b. Incluye sujetos que suspendieron el tratamiento debido a un evento adverso, pérdida de seguimiento o retirada del sujeto, y sujetos con reinfección.

Los análisis de eficacia realizados en otras partes del estudio demostraron tasas de RVS12 igualmente altas. En la Parte 1a, la RVS12 se logró con 29/31 (93,5%) sujetos en el brazo de 12 semanas (IC del 95%: 79,3% - 98,2%) y con 29/32 (90,6%) sujetos en el brazo de 24 semanas (IC 95%: 75,8% - 96,8%). Hubo 1 recaída en el brazo de 12 semanas y 1 fallo virológico durante el tratamiento en el brazo de 24 semanas. En la Parte 1b, la RVS12 se logró con 22/22 (100%) sujetos (IC 95%: 85,1%, 100%). En la Parte 2, la RVS12 se logró con 27/28 (96.4%) sujetos con coinfección por VHC GT4 / VIH-1 (IC 95%: 82.3%, 99.4%) sin fallas virológicas.

Los datos de RVS12 en sujetos coinfectados VIH-1 /VHC fueron consistentes con los datos de RVS12 de los ensayos de Fase 3 de los sujetos mono infectados por VHC.

CORAL-I: tratados previamente con, con pegIFN + RBV y naïve,, infectados por GT1 o GT4, al menos 3 meses después del trasplante de hígado o 12 meses después de trasplante renal.

Diseño: aleatorizado, multicéntrico global, abierto.
Tratamiento: dasabuvir y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir durante 12 ó 24 semanas con o sin ribavirina (dosis elegida por el investigador) para infección por GT1 y GT4.

En sujetos con trasplante de hígado, no cirróticos e infectados por GT1, los pacientes fueron tratados con dasabuvir y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir durante 12-24 semanas, con y sin RBV. Los sujetos trasplantados de hígado con cirrosis fueron tratados con dasabuvir y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con RBV (GT1a durante 24 semanas [n=4], GT1b durante 13 semanas [n=2]). Sujetos con trasplante renal y no cirróticos fueron tratados durante 12 semanas (con RBV para GT1a [n=9], sin RBV para

Medicamento con autorización anulada

GT1b [n=3]). Sujetos con trasplante renal e infección GT4 fueron tratados con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con RBV (no cirróticos durante 12 semanas [n=2] y cirróticos durante 24 semanas [n=1]). La dosis de ribavirina se individualizó a discreción del investigador, la mayoría de los sujetos recibió de 600 a 800 mg como dosis inicial, y la mayoría de los sujetos también recibieron de 600 a 800 mg por día al final del tratamiento.

Un total de 129 sujetos fueron tratados, 84 con GT1a, 41 con GT1b, 1 con otro GT1,3 con infección GT4. En general, el 61% tenían fibrosis en estadío F0-F1, el 26% en F2, el 9% en F3 y el 4% en F4. El 61% habían sido tratados previamente para el VHC antes de realizar el trasplante. Para medicación inmunosupresiva, la mayoría de los sujetos estuvieron tomando tacrolimus (81%) con dosis recordatorias de ciclosporina.

Entre todos los sujetos GT1 que se habian sometido a un trasplante de hígado, 111/114 (97.4%) alcanzaron RVS12; con 2 recidivas postratamiento y 1 repunte durante el tratamiento. Entre los sujetos GT1 que se habían sometido a un trasplante renal, 9/12 (75%) alcanzaron RVS12; sin embargo, no hubo fallos virológicos. Los 3 sujetos (100%) con infección por GT4 quese habían sometido a un trasplante de hígado alcanzaron RVS12.

Ensayo clínico en pacientes que reciben terapia de sustitución de opiáceos

En un ensayo clínico de fase 2, multicéntrico, abierto, de solo un brazo, 38 sujetos naïve o que habían recibido tratamiento con pegIFN/RBV, no cirróticos con infección genotipo 1, que tomaban dosis estables de metadona (n = 19) o buprenorfina con o sin naloxona (n = 19), recibieron 12 semanas de dasabuvir y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con ribavirina. Los sujetos tratados tenían una edad promedio de 51 años (rango: entre 26 y 64); el 65,8 % eran varones y el 5,3 % de raza negra. Una mayoría de los sujetos (86,8 %) tenía niveles basales en ARN VHC de al menos 800.000 UI/mL y una mayoría de ellos (84,2 %) tenía infección de genotipo 1a; el 15,8 % tenía una fibrosis portal (F2) y el 5,3 % tenía fibrosis en puente (F3); y el 94,7 % eran naïve al tratamiento para el VHC.

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

RUBY-I; pacientes sin tratamiento previo (naïve) o con experiencia previa a PegIFN + RBV, con o sin cirrosis, e insuficiencia renal crónica o enfermedad renal terminal

Diseño: multicéntrico, abierto
Tratamiento: dasabuvir y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, con o sin RBV durante 12 o 24 semanas

La insuficiencia renal crónica o enfermedad renal terminal incluye enfermedad renal crónica (ERC) en estadio 4 definido como eGFR <30-15 ml/min/1,73 m^2 o ERC estadio 5 definido como <15 ml/min/1,73 m^2 o requerimiento de hemodiálisis. Los sujetos tratados (n=68) tenían una media de edad de 58 años (rango: 32-77 años); de los que el 83,8% eran hombres; 58,8% de raza negra; 73,5% de los sujetos estaban infectados con VHC GT1a; 75,0% tenían ERC estadío 5 y el 69,1% estaban en hemodiálisis.

Sesenta y cuatro de 68 (94,1%) sujetos alcanzaron la RVS12. Un sujeto experimentó una recidiva en la semana 4 post-tratamiento, 2 sujetos discontinuaron prematuramente el fármaco de estudio y no se dispone de datos de RVS12 de 1 sujeto.
Ver Sección 4.8 para más información sobre la seguridad y discusión del estudio RUBY-I.

En otro estudio abierto de fase 3b en el que se evaluaron las 12 semanas de ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin dasabuvir, sin RBV, en pacientes no cirróticos, naïve, GT1a y GT4 con ERC estadio 4 o 5 (Ruby II), el porcentaje de RVS12 fue del 94,4% (17/18), ningún sujeto experimentó fallo virológico o recidiva durante el tratamiento.

Medicamento con autorización anulada

Población pediátrica

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Se han evaluado las propiedades farmacocinéticas de la combinación de dasabuvir y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en adultos sanos y en sujetos con hepatitis C crónica. En la Tabla 18 se reflejan las medias de $C_{máx}$ y AUC alcanzadas después de administrar varias dosis de dasabuvir 250 mg dos veces al día y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 25 mg/150 mg/100 mg una vez al día, acompañadas de alimentos, a voluntarios sanos.

Tabla 18. Medias geométricas de $C_{máx}$ y AUC alcanzadas después de administrar varias dosis de dasabuvir 250 mg dos veces al día y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir 25 mg/150 mg/100 mg una vez al día, acompañadas de alimentos, a voluntarios sanos.

	$C_{máx}$ (ng/ml) (CV%)	**AUC (ng*h/ml) (CV%)**
Dasabuvir	1030 (31)	6840 (32)

Absorción

Después de la administración oral, dasabuvir se absorbe con una media de $T_{máx}$ de 4 a 5 horas aproximadamente. La exposición a dasabuvir aumenta de manera proporcional a la dosis y la acumulación es mínima. El estado de equilibrio estacionario en el caso de dasabuvir cuando se administra de forma concomitante con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir se consigue después de aproximadamente 12 días de administración.

Efectos de los alimentos en la absorción

Dasabuvir se debe administrar acompañado de alimentos. Todos los ensayos clínicos de dasabuvir se han realizado con la administración de alimentos.

La ingesta de alimentos aumenta la exposición (AUC) a dasabuvir en un 30 % en comparación con la toma en ayunas. El aumento de la exposición era independiente del tipo de alimento (p. ej. contenido en grasas abundante o moderado) y del contenido calórico (aprox. 600 kcal o aprox. 1.000 kcal). Para maximizar la absorción, dasabuvir se debe ingerir acompañado de alimentos, sin tener en cuenta el contenido en grasas ni el aporte calórico.

Distribución

Dasabuvir presenta una elevada afinidad por las proteínas plasmáticas. La unión a proteínas plasmáticas no se altera significativamente en pacientes con insuficiencia renal o hepática. El cociente de distribución de concentraciones en sangre/plasma en humanos es de 0,5 a 0,7, lo que indica que dasabuvir se distribuye preferentemente en el compartimento plasmático de la sangre total. En un intervalo de concentraciones de 0,05 a 5 µg/ml, dasabuvir se une en más del 99,5 %, y el metabolito principal M1 de dasabuvir se une en más de un 94,5 % a las proteínas del plasma humano. En estado estable, el ratio de exposición de M1 a dasabuvir es de aproximadamente 0,6. Teniendo en cuenta la unión a proteínas y la actividad *in vitro* de M1 contra el VHC genotipo 1, cabe esperar una contribución a la eficacia similar a la de dasabuvir. Asimismo, M1 es un sustrato de la familia de transportadores de captación hepática OATP y OCT1. Y por tanto, la concentración en el hepatocito y por ello su eficacia, puede ser mayor que con dasavubir.

Medicamento con autorización anulada

Biotransformación

Dasabuvir se metaboliza principalmente por la enzima CYP2C8 y, en menor medida, por la CYP3A. Tras una dosis de 400 mg de ^{14}C-dasabuvir administrada en humanos, el fármaco inyectado por via parenteral era el principal componente (aproximadamente el 60 %) de la radiactividad relacionada con el fármaco en el plasma. Se identificaron siete metabolitos en el plasma. El metabolito más abundante en el plasma era M1, que representaba el 21 % de la radiactividad relacionada con el fármaco (AUC) en circulación tras una dosis única; se forma vía metabolismo oxidativo fundamentalmente a través de CYP2C8.

Eliminación

Tras la administración de dasabuvir con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, la semivida plasmática media de dasabuvir fue de alrededor de 6 horas. Después de una dosis de 400 mg de ^{14}C-dasabuvir, aproximadamente el 94 % de la radiactividad se recuperaba en heces, siendo limitada (aprox. 2 %) la radiactividad en orina. El dasabuvir invariable fue del 26,2 % y el M1 del 31,5 % de la dosis total en heces. M1 se elimina en su mayoría directamente por excreción biliar, con la aportación de la glucuronidación mediada por UGT, y en menor medida, por metabolismo oxidativo.

Dasabuvir no es un inhibidor del transportador de aniones orgánicos (OAT1) *in vivo* y no se espera que inhiba los transportadores de cationes orgánicos (OCT2), el transportador de aniones orgánicos (OAT3), ni las proteínas de extrusión de toxinas y multifármacos (MATE1 y MATE2K) a las concentraciones clínicamente relevantes; por consiguiente, dasabuvir no afecta al transporte de este medicamento mediante estas proteínas.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada
Sobre la base del análisis farmacocinético de la población de datos de ensayos clínicos de Fase 3, un incremento o descenso de 10 años en la edad partiendo de 54 años (edad media en los ensayos de Fase 3) derivaría en un cambio <10 % en las exposiciones a dasabuvir. No se dispone de información farmacocinética sobre pacientes >75 años.

Sexo y peso corporal
Sobre la base del análisis farmacocinético de la población de datos de ensayos clínicos de Fase 3, los sujetos femeninos presentarían unas exposiciones a dasabuvir entre un 14 % y un 30 % superiores que los sujetos masculinos. Un cambio de 10 kg en el peso corporal partiendo de 76 kg (peso medio en los ensayos de Fase 3) derivaría en un cambio <10 % en las exposiciones a dasabuvir.

Raza u origen étnico
Sobre la base del análisis farmacocinético de la población de datos de ensayos clínicos de Fase 3, los sujetos asiáticos presentaron unas exposiciones a dasabuvir entre un 29 % y un 39 % superiores que los sujetos no asiáticos.

Insuficiencia renal
Se ha evaluado la farmacocinética de la combinación de 25 mg de ombitasvir, 150 mg de paritaprevir y 100 mg de ritonavir, con o sin 400 mg dasabuvir, en sujetos con insuficiencia renal leve (CrCl: 60 a 89 ml/min), moderada (CrCl: 30 a59 ml/min) y grave (CrCl: 15 a 29 ml/min), respecto de sujetos con función renal normal.

En los sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave, los valores medios AUC de dasabuvir fueron un 21 % superiores, un 37 % superiores y un 50 % superiores, respectivamente. Los valores AUC del metabolito M1 de dasabuvir fueron un 6 % inferiores, un 10 % inferiores y un 13 % inferiores, respectivamente.

Medicamento con autorización anulada

Los cambios en las exposiciones a dasabuvir en sujetos con insuficiente renal leve, moderada y grave no se consideran clínicamente significativos. Los datos limitados de pacientes con enfermedad renal en etapa terminal no indican, en este grupo de pacientes, cambios clínicamente significativos en la exposición. No se requiere ajustar la dosis de dasabuvir en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave ni en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal sometidos a diálisis (ver sección 4.2).

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

En los sujetos con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, los valores AUC de dasabuvir fueron un 17 % superiores, un 16 % inferiores y un 325 % superiores, respectivamente. Los valores AUC del metabolito M1 de dasabuvir se mantuvieron sin cambios, un 57 % inferiores y un 77 % superiores, respectivamente. La unión a proteínas plasmáticas de dasabuvir y su metabolito M1 no fueron significativamente diferentes en sujetos con insuficiencia hepática en comparación con sujetos de control normales (ver las secciones 4.2, 4.4 y 4.8).

Población pediátrica
No se ha investigado la farmacocinética de dasabuvir y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en los pacientes pediátricos (ver sección 4.2).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Dasabuvir no resultó genotóxico en una batería de ensayos *in vitro* o *in vivo*, entre ellos ensayos de mutagénesis bacteriana, de anomalías cromosómicas en linfocitos de sangre periférica humana y de micronúcleos en ratas *in vivo*.

Dasabuvir no resultó carcinogénico en un estudio de 6 meses con ratones transgénicos, ni siquiera a la dosis más alta investigada (2 g/kg/día), que produjo valores de AUC de dasabuvir unas 19 veces superiores a los detectados en sujetos humanos después de administrar la dosis recomendada de 500 mg (250 mg dos veces al día).

Así mismo, dasabuvir no resultó carcinogénico en un estudio de 2 años en ratas, hasta la dosis más alta investigada (800 mg/kg/día), que produjo exposiciones a ombitasvir unas 19 veces superiores a las detectadas en humanos a la dosis recomendada de 500 mg.

Dasabuvir no tuvo efectos sobre la viabilidad embriofetal ni sobre la fertilidad en roedores, y no resultó teratogénico en las dos especies estudiadas. No se han notificado efectos adversos sobre el comportamiento, la reproducción o el desarrollo de la descendencia. La dosis máxima de dasabuvir estudiada produjo exposiciones de 16 a 24 veces superiores (rata) o 6veces superiores (conejo) a los niveles humanos de exposición con la dosis clínica máxima recomendada.

Dasabuvir fue el principal componente detectado en la leche de las ratas lactantes, sin que se observasen efectos en las crías. La semivida de eliminación en la leche de las ratas fue ligeramente inferior que en el plasma, el AUC fue de aproximadamente el doble que en el plasma. Dado que dasabuvir es un sustrato de BCRP, su distribución a la leche puede cambiar si se inhibe este transportador o se induce mediante la coadministración de otros medicamentos. Los metabolitos de dasabuvir atraviesan mínimamente la placenta en las ratas gestantes.

Medicamento con autorización anulada

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Celulosa microcristalina (E 460(i))
Lactosa monohidrato
Copovidona
Croscarmelosa sódica
Sílice coloidal anhidra (E 551)
Estearato de magnesio (E 470b)

Recubrimiento pelicular

Alcohol polivinílico (E 1203)
Dióxido de titanio (E 171)
Macrogol (3350)
Talco (E 553b)
Óxido de hierro amarillo (E 172)
Óxido de hierro rojo (E 172)
Óxido de hierro negro (E 172)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envases con blíster de PVC/PE/PCTFE y aluminio.
El envase contiene 56 comprimidos (el envase múltiple que contiene 4 envases de 14 comprimidos cada uno).

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemania

Medicamento con autorización anulada

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/983/001

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

Fecha de la primera autorización: 15/Enero/2015
Fecha de la última renovación: 26/Septiembre/2019

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

Medicamento con autorización anulada

Medicamento con autorización anulada

ANEXO II

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
ALEMANIA

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

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

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPSs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos..

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

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

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

Se debe presentar un PGR actualizado:

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

Medicamento con autorización anulada

ANEXO III

ETIQUETADO Y PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

A. ETIQUETADO

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Exviera 250 mg comprimidos recubiertos con película
dasabuvir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 250 mg de dasabuvir (como sodio monohidrato).

3 LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

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

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.
Tomar **un** comprimido por la mañana.
Tomar **un** comprimido por la noche.

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Medicamento con autorización anulada

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

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/983/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

exviera

17. IDENTIFICADOR ÚNICO –CÓDIGO DE BARRAS 2D

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN LEGIBLE AL OJO HUMANO

PC
NS
NN

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

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

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Exviera 250 mg comprimidos recubiertos con película
dasabuvir

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 250 mg de dasabuvir (como sodio monohidrato).

3 LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene además lactosa.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

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

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.
Tomar **un** comprimido por la mañana.
Tomar **un** comprimido por la noche.

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

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

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

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Medicamento con autorización anulada

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

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

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/14/983/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

exviera

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

Medicamento con autorización anulada

Medicamento con autorización anulada

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS BLÍSTER.

Blister

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Exviera 250 mg comprimidos
dasabuvir

2. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

AbbVie (como logo)

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. Número de lotes

Lot

5. OTROS

Medicamento con autorización anulada

B. PROSPECTO

Medicamento con autorización anulada

Prospecto: información para el paciente

Exviera 250 mg comprimidos recubiertos con película
dasabuvir

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

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Exviera y para qué se utiliza

Exviera contiene el principio activo dasabuvir. Exviera es un medicamento antiviral empleado para tratar a adultos con hepatitis C (enfermedad infecciosa que afecta al hígado, provocada por el virus de la hepatitis C) crónica (largo plazo).

Exviera actúa impidiendo que el virus de la hepatitis C siga multiplicándose e infectando nuevas células, eliminando así el virus de la sangre durante un periodo de tiempo.

Exviera comprimidos no es eficaz por sí solo. Se toma siempre con otros medicamentos antivirales que contienen ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. Algunos pacientes pueden tomar además otro medicamento antiviral llamado ribavirina. Su médico le indicará qué medicamentos debe tomar con Exviera.

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

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Exviera

No tome Exviera:
- Si es alérgico a dasabuvir o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- Si tiene problemas hepáticos de moderados a graves distintos de la hepatitis C.
- Si está tomando alguno de los medicamentos que aparecen en la tabla siguiente. Podría experimentar efectos graves o potencialmente mortales si toma Exviera y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con alguno de estos medicamentos. Estos medicamentos pueden influir en la actividad de Exviera y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, y Exviera y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir pueden influir en la actividad de estos medicamentos.

Medicamentos que no debe tomar con Exviera

Medicamento con autorización anulada

Medicamento o principio activo	Indicación del medicamento
carbamazepina, fenitoína, fenobarbital	para tratar la epilepsia
efavirenz, etravirina, nevirapina	para tratar la infección por el VIH
apalutamida, enzalutamida	para tratar el cáncer de próstata
medicamentos que contengan etinilestradiol como la mayoría de las píldoras anticonceptivas y anillos vaginales de uso anticonceptivo	para prevenir el embarazo
gemfibrozilo	reducción del colesterol y otros lípidos en la sangre
mitotane	para tratar algunos tumores de las glándulas suprarrenales
rifampicina	para tratar las infecciones bacterianas
hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)	medicamento a base de plantas que se usa para aliviar la ansiedad y la depresión leve. Este medicamento se vende sin receta médica

Si cumple alguna de las condiciones anteriores no tome Exviera. Si no está seguro, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Exviera.

Advertencias y precauciones
Informe a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Exviera si:
- padece alguna enfermedad hepática distinta de la hepatitis C.
- padece o ha padecido con anterioridad una infección causada por el virus de la hepatitis B, ya que tal vez su médico quiera controlarle más estrechamente.
- padece diabetes. Tras comenzar con Exviera puede que necesite un control riguroso de su concentración de glucosa en sangre y/o ajustar sus medicamentos antidiabéticos. Tras comenzar el tratamiento con medicamentos como Exviera, algunos pacientes diabéticos han presentado un nivel de azúcar bajo en sangre (hipoglucemia).

Cuando tome Exviera y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir, informe a su médico si experimenta cualquiera de los siguientes síntomas ya que pueden ser un signo de empeoramiento de los problemas hepáticos:
- Sufre náuseas, vómitos o pierde el apetito.
- Nota una coloración amarillenta en la piel o los ojos.
- Su orina es más oscura de lo normal.
- Confusión.
- Si siente hinchazón en la zona del estómago.

Si cumple alguna de las condiciones anteriores (o no está seguro), consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Exviera.

Hable con su médico si tiene antecedentes de depresión o trastorno psiquiátrico. Se han notificado casos de depresión, pensamientos y comportamientos suicidas en algunos pacientes que estaban tomando este medicamento, sobre todo en aquellos con antecedentes de depresión o enfermedad psiquiátrica, o en pacientes que tomaban ribavirina junto con este medicamento. Usted o su cuidador deben informar inmediatamente sobre cualquier cambio en su comportamiento o estado de ánimo y sobre cualquier pensamiento suicida que pueda tener.

Análisis de sangre
Su médico le realizará análisis de sangre antes, durante y después del tratamiento con Exviera. Esto permitirá a su médico:
- Decidir qué otros medicamentos debe tomar con Exviera y durante cuánto tiempo.
- Confirmar si el tratamiento ha funcionado y si ya no tiene el virus de la hepatitis C.
- Vigilar los efectos adversos de Exviera o de los otros antivirales que el médico le indicó tomar con Exviera (como “ombitasvir/paritaprevir/ritonavir” y “ribavirina”).

Medicamento con autorización anulada

Niños y adolescentes
No dé este medicamento a niños y adolescentes menores de 18 años. No se ha estudiado todavía el uso de Exviera en niños y adolescentes.

Toma de Exviera con otros medicamentos
Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

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

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

Medicamentos cuyo uso debe consultar con el médico antes de empezar a tomar Exviera	
Medicamento o principio activo	**Indicación del medicamento**
alprazolam, diazepam	para tratar la ansiedad, los ataques de pánico y los trastornos del sueño
ciclosporina, everolimus, sirolimus, tacrolimus	para suprimir el sistema inmunitario
ciclobenzaprina, carisoprodol	para espasmos musculares
dabigatrán	para diluir la sangre
deferasirox	para ayudar a reducir los niveles de hierro en la sangre
digoxina, amlodipino	para tratar los problemas de corazón o tensión arterial alta
furosemida	para evitar la acumulación de líquido en el organismo
hidrocodona	para el dolor
imatinib	para tratar algunos tipos de cáncer de la sangre
levotiroxina	para tratar problemas de tiroides
darunavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir,rilpivirina	para tratar la infección por el VIH
omeprazol, lansoprazol, esomeprazol	para tratar las úlceras de estómago y otros trastornos digestivos
rosuvastatina, pravastatina, fluvastatina, pitavastatina	para reducir el colesterol en la sangre
s-mefenitoina	para tratar la epilepsia
teriflunomida	para tratar la esclerosis múltiple
sulfasalazina	para tratar y gestionar la enfermedad inflamatoria intestinal o para tratar la artritis reumatoide
warfarina y otros medicamentos similares denominados antagonistas de la vitamina K*	para diluir la sangre

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

Si cumple alguna de las condiciones anteriores (o no está seguro), consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar Exviera.

Embarazo y anticoncepción

Medicamento con autorización anulada

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

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

Se debe tener especial precaución si está tomando Exviera con ribavirina. La ribavirina puede causar defectos congénitos graves. La ribavirina puede permanecer durante mucho tiempo en su cuerpo después de interrumpir su uso, por lo tanto es necesario usar un método eficaz de anticoncepción tanto durante el tratamiento como algún tiempo después.

- Existe un riesgo de malformaciones en el feto cuando se administra ribavirina a una paciente que se queda embarazada.

- También hay un riesgo de malformaciones en el feto cuando un hombre está tomando ribavirina y su pareja se queda embarazada.

- Lea atentamente la sección "Anticoncepción" del prospecto de ribavirina. Es importante que ambos, hombre y mujer, lean la información.

- Si usted o su pareja se queda embarazada durante el tratamiento con Exviera y Ribavirina o en los meses siguientes, debe contactar con su médico inmediatamente.

Lactancia
No debe dar el pecho durante el tratamiento con Exviera. Se desconoce si el principio activo de Exviera (dasabuvir) pasa a la leche materna.

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

Exviera contiene lactosa
Si su médico le ha indicado que padece intolerancia a ciertos azúcares, consulte con su médico antes de tomar este medicamento.

3. Cómo tomar Exviera

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

Exviera comprimidos no es eficaz por sí solo. Se toma siempre con otros medicamentos antivirales como ombitasvir/paritaprevir/ritonavir. El médico puede recetarle además otro antiviral llamado ribavirina.

Cuánto se tiene que tomar
La dosis recomendada es de un comprimido dos veces al día. Tome un comprimido por la mañana y otro comprimido por la noche.

Cómo se tiene que tomar
- Tome Exviera acompañado de alimentos. El tipo de alimento no es importante.
- Trague el comprimido entero con agua.
- No mastique, triture ni rompa los comprimidos, ya que tienen un sabor amargo.

Medicamento con autorización anulada

Durante cuánto tiempo se tiene que tomar
Tendrá que tomar Exviera durante 8, 12 o 24 semanas. El médico le indicará cuánto va a durar el tratamiento. No deje de tomar Exviera mientras no se lo indique el médico. Es muy importante que termine el ciclo de tratamiento completo. De esta forma los medicamentos tendrán las mejores condiciones para eliminar la infección por el virus de la hepatitis C.

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

Si olvidó tomar Exviera
Es importante no omitir ninguna dosis de este medicamento. Si olvidó tomar una dosis y quedan:
- **Más de 6 horas** hasta la dosis siguiente: tome la dosis olvidada lo antes posible con alimentos.
- **Menos de 6 horas** hasta la dosis siguiente: omita la dosis olvidada, y después tome la dosis siguiente a la hora programada, acompañada de alimentos.

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

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

4. Posibles efectos adversos

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

Deje de tomar Exviera y hable con su médico o consiga ayuda médica inmediatamente si le ocurre alguna de las siguientes situaciones:

Efectos adversos cuando tome Exviera con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con o sin ribavirina:
Frecuencia no conocida: no puede estimarse a partir de los datos disponibles
- Reacciones alérgicas graves, los signos pueden incluir:
  - Dificultad para respirar o tragar
  - Mareo o vahído, que puede deberse a una presión sanguínea baja
  - Hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta
  - Erupción y picazón de la piel
- Empeoramiento de los problemas hepáticos. Los síntomas incluyen:
  - Sentirse enfermo (náuseas), estar enfermo (vómitos) o pérdida de apetito
  - Notar una coloración amarillenta de la piel o de los ojos
  - Su orina se vuelve más oscura de lo normal
  - Confusión
  - Notar que la zona del estómago se encuentra inflamada

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

Efectos adversos del tratamiento de Exviera con ombitasvir/paritaprevir/ritonavir:
Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas
- Picor.

Raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas
- Inflamación de las capas de la piel que puede afectar a cualquier parte del cuerpo incluyendo la cara, lengua o garganta y puede causar dificultad para tragar o respirar (angioedema)

Efectos adversos del tratamiento de Exviera y ombitasvir/paritaprevir/ritonavir con ribavirina:
Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

Medicamento con autorización anulada

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

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas
- Anemia (disminución del número de glóbulos rojos).
- Vómitos

Poco frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 100 personas
- Deshidratación

Raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas
- Inflamación de las capas de la piel que puede afectar a cualquier parte del cuerpo incluyendo la cara, lengua o garganta y puede causar dificultad para tragar o respirar (angioedema)

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

5. Conservación de Exviera

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

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

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Exviera
- Cada comprimido contiene 250 mg de dasabuvir (en forma de sal de sodio monohidrato).
- Los demás componentes son
  - Núcleo del comprimido: celulosa microcristalina (E 460(i)), lactosa monohidrato, copovidona, croscarmelosa sódica, sílice coloidal anhidra (E 551), estearato de magnesio (E 470b).
  - Recubrimiento del comprimido: alcohol polivinílico (E1203), dióxido de titanio (E 171), macrogol (3350), talco (E 553b), óxido de hierro amarillo (E 172), óxido de hierro rojo (E 172) y óxido de hierro negro (E 172).

Aspecto de Exviera y contenido del envase
Exviera se presenta en comprimidos recubiertos con película, ovalados, de 14,0 mm x 8,0 mm de tamaño, de color beige, grabado con "AV2". Los comprimidos de Exviera se presentan en blísteres de aluminio con 2 comprimidos. Cada envase contiene 56 comprimidos (el envase múltiple contiene 4 envases de 14 comprimidos) .

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Medicamento con autorización anulada

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Knollstrasse
67061 Ludwigshafen
Alemania

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

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

България
АбВи ЕООД
Тел.: +359 2 90 30 4304

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

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

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

Eesti
AbbVie OÜ
Tel: +372 623 1011

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

España
AbbVie Spain, S.L.U.
Tel: +34 91 384-0910

France
AbbVie
Tél: +33 (0)1 45 60 13 00

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

Ireland
AbbVie Limited
Tel: +353 (0)1 4287900

Lietuva
AbbVie UAB
Tel: +370 5 205 3023

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

Magyarország
AbbVie Kft.
Tel.: +36 1 455 8600

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

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

Norge
AbbVie AS
Tlf: +47 67 81 80 00

Österreich
AbbVie GmbH
Tel: +43 1 20589-0

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

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

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

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

Medicamento con autorización anulada

Ísland
Vistor hf.
Tel: +354 535 7000

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

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

Latvija
AbbVie SIA
Tel: +371 67605000

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

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG
Tel: +44 (0)1628 561090

Fecha de la última revisión de este prospecto

Otras fuentes de información

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

Medicamento con autorización anulada