



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
Las Malvinas son argentinas

**Disposición**

**Número:** DI-2022-2158-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Lunes 21 de Marzo de 2022

**Referencia:** 1-0047-2000-000305-18-5

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000305-18-5 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

**CONSIDERANDO:**

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIOS ASPEN SA solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIOS ASPEN SA la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial MELPAXIR y nombre/s genérico/s SOFOSBUVIR - LEDIPASVIR , la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma LABORATORIOS ASPEN SA

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION03.PDF / 0 - 11/11/2021 13:00:55, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION04.PDF / 0 - 04/01/2022 15:05:59, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION02.PDF / 0 - 11/11/2021 13:00:55, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION02.PDF / 0 - 11/11/2021 13:00:55 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma LABORATORIOS ASPEN SA deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION02.PDF / 0 - 04/01/2022 15:05:59 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan

de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000305-18-5

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo  
Date: 2022.03.21 13:55:42 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres  
Administrador Nacional  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by Gestion Documental  
Electronica  
Date: 2022.03.21 13:55:44 -03:00

**MELPAXIR**  
**SOFOSBUVIR 400,00 MG**  
**LEDIPASVIR 90,00 MG**  
**(EQUIVALENTE A 95,88 MG DE LEDIPASVIR MONOACETONA)**  
**COMPRIMIDOS RECUBIERTOS VÍA ORAL**

Venta bajo receta Archivada  
Industria Argentina

**COMPOSICION**

Cada comprimido recubierto de MELPAXIR contiene:

Materia prima	mg
Sofosbuvir	400,00
Ledipasvir (Equivalente a 95,88 mg de Ledipasvir monoacetona)	90,00
Copovidona	90,00
Lactosa monohidrato	165,00
Celulosa microcristalina	180,00
Croscarmelosa sódica	50,00
Dióxido de silicio coloidal	10,00
Estearato de magnesio	15,00
Alcohol polivinílico*	9,12
Dióxido de titanio*	5,47
Polietilenglicol*	4,56
Talco*	3,42
Óxido de hierro amarillo*	0,23

(\*) Componentes de la cubierta

**CONTENIDO**

1 Frasco conteniendo 28 comprimidos recubiertos

**CONSERVACION**

Conservar este medicamento su envase original a temperatura ambiente inferior a 30°C.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción médica

No puede repetirse sin una nueva receta.

"Ante cualquier duda consulte a su médico"

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MI**

**CERTIFICADO Nº.....**

**LABORATORIO ASPEN SA**

Remedios 3439/43 (C1407AJC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Dirección Técnica: Lorena Durante - Farmacéutica

Elaborado en: Laprida 43 (C1870) Avellaneda, Buenos Aires, Argentina

LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932



DURANTE Lorena Natalia  
CUIL 27225819705

Lote:

JUAREZ Miriam Patricia  
CUIL 27144387595



Argentina

Vencimiento:

**Información para el paciente**  
**MELPAXIR**  
**SOFOSBUVIR 400 mg /LEDIPASVIR 90 mg**  
**comprimidos recubiertos**  
ledipasvir/sofosbuvir

**Venta Bajo receta archivada**

**Composición**

Cada comprimido recubierto contiene:

Ledipasvir 90,00 mg (equivalente a 95,88 mg de Ledipasvir monoacetona)

Sofosbuvir 400,00 mg

Excipientes: Copovidona, Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Polietilenglicol, Talco, Óxido de hierro amarillo. c.s.

**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.

**¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre MELPAXIR?**

**Embarazo y anticoncepción**

No se conocen los efectos de MELPAXIR durante el embarazo. Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Se debe evitar el embarazo si se toma MELPAXIR junto con ribavirina. Ribavirina puede ser muy perjudicial para el feto. Por tanto, usted y su pareja deben tomar precauciones especiales en la actividad sexual si existe alguna posibilidad de que se produzca un embarazo.

- Usted o su pareja deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con MELPAXIR junto con ribavirina y durante algún tiempo después del mismo. Es muy importante que lea muy detenidamente la sección "Embarazo" del prospecto de ribavirina. Pregunte a su médico qué método anticonceptivo eficaz es adecuado para usted.
- Si usted o su pareja se queda embarazada durante el tratamiento con MELPAXIR y ribavirina o en los meses posteriores, se debe poner en contacto con su médico inmediatamente.

**Lactancia**

**No dé el pecho durante el tratamiento con MELPAXIR.** Se desconoce si ledipasvir o sofosbuvir, los dos principios activos de MELPAXIR, pasan a la leche materna humana.

**Conducción y uso de máquinas**

No conduzca ni maneje máquinas si se siente cansado después de tomar el medicamento.

**MELPAXIR contiene lactosa**

- **Informe a su médico si padece intolerancia a la lactosa o a otros azúcares.** MELPAXIR contiene lactosa monohidrato. Si padece intolerancia a la lactosa o le han indicado que padece intolerancia a otros azúcares, informe a su médico antes de tomar este medicamento.

#### **Contenido de la Información para el paciente:**

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

### **1. Qué es MELPAXIR y para qué se utiliza**

MELPAXIR es un medicamento que contiene los principios activos ledipasvir y sofosbuvir en un solo comprimido. Se administra para tratar la infección crónica (largo plazo) por el virus de la hepatitis C en adultos y adolescentes entre 12 y 18 años de edad.

La hepatitis C es una infección viral del hígado. Los principios activos del medicamento actúan conjuntamente bloqueando dos proteínas diferentes que el virus necesita para crecer y reproducirse, lo que permite eliminar la infección permanentemente del organismo.

MELPAXIR se toma a veces con otro medicamento: ribavirina.

Es muy importante que lea también los prospectos de los demás medicamentos que vaya a tomar con MELPAXIR. Si tiene alguna duda sobre sus medicamentos, consulte a su médico o farmacéutico.

### **2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar MELPAXIR**

#### **No tome MELPAXIR**

- **Si es alérgico** a ledipasvir, sofosbuvir o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6 de este prospecto).

Si este es su caso, **no tome MELPAXIR e informe a su médico inmediatamente.**

- **Si está tomando actualmente alguno de los siguientes medicamentos:**
  - **rifampicina y rifabutina** (antibióticos utilizados para tratar infecciones, incluida la tuberculosis).
  - **hierba de San Juan** (*Hypericum perforatum*, medicamento a base de plantas utilizado para tratar la depresión).
  - **carbamazepina, fenobarbital y fenitoína** (medicamentos utilizados para tratar la epilepsia y prevenir crisis).
  - **rosuvastatina** (un medicamento utilizado para tratar los niveles altos de colesterol).

#### **Niños menores de 12 años**

No dé este medicamento a niños menores de 12 años. No se ha estudiado todavía el uso de MELPAXIR en niños menores de 12 años de edad.

#### **¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar MELPAXIR?**

##### **Advertencias y precauciones**

Su médico sabrá si usted padece alguna de las siguientes afecciones. Se tomarán en cuenta antes de iniciar el tratamiento con MELPAXIR.

- **otros problemas hepáticos** aparte de la hepatitis C, por ejemplo
  - **si está a la espera de un trasplante hepático.**
  - **si 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;
- **problemas renales**, ya que MELPAXIR no se ha estudiado por completo en los pacientes con problemas renales graves;
- **tratamiento en curso por infección por el VIH**, ya que tal vez su médico quiera controlarle más estrechamente.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar MELPAXIR si:

- toma actualmente o ha dejado de tomar hace pocos meses el medicamento amiodarona para tratar el ritmo cardíaco irregular (el médico podría considerar tratamientos alternativos si ha tomado este medicamento).

**Consulte inmediatamente a su médico** si está tomando cualquier medicamento para tratar problemas de corazón y, durante el tratamiento, experimenta:

- falta de aliento
- sensación de mareo
- palpitaciones
- desvanecimientos

#### **Análisis de sangre**

Su médico le realizará análisis de sangre antes, durante y después del tratamiento con MELPAXIR. Esto es para que:

- Su médico pueda decidir si debe tomar MELPAXIR y durante cuánto tiempo.
- Su médico pueda confirmar que el tratamiento ha funcionado y ya no tiene el virus de la hepatitis C.

#### **Niños y adolescentes**

No dé este medicamento a niños menores de 12 años. No se ha estudiado todavía el uso de MELPAXIR en niños.

#### **Otros medicamentos y MELPAXIR**

**Informe a su médico o farmacéutico** si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye los medicamentos a base de plantas y los medicamentos adquiridos sin receta.

Warfarina y otros medicamentos similares denominados antagonistas de la vitamina K, usados para diluir la sangre. Su médico puede aumentar el número de análisis de sangre para comprobar como coagula la sangre.

Si no está seguro acerca de si debe tomar algún otro medicamento, consulte a su médico o farmacéutico.

#### **Algunos medicamentos no se deben tomar con SOFOSBUVIR MELPAXIR.**

- **No tome ningún otro medicamento que contenga sofosbuvir, uno de los principios activos de MELPAXIR**
- **No tome ninguno de estos medicamentos con MELPAXIR:**
  - **rifapentina** (antibiótico utilizado para tratar infecciones, incluida la tuberculosis).
  - **oxcarbazepina** (medicamento utilizado para tratar la epilepsia y prevenir crisis).
  - **simeprevir** (un medicamento utilizado para tratar la infección de hepatitis C).
  - **tipranavir** (utilizado para tratar la infección por el VIH).

Estos medicamentos pueden hacer que MELPAXIR funcione peor o pueden empeorar los posibles efectos adversos de los medicamentos.

**Informe a su médico o farmacéutico** si está tomando cualquiera de los medicamentos siguientes:

- **amiodarona**, utilizada para tratar el ritmo cardíaco irregular;
- **tenofovir disoproxilo fumarato** o cualquier medicamento que contenga tenofovir disoproxilo fumarato, utilizado para tratar la infección por el VIH;
- **digoxina**, utilizada para tratar problemas cardíacos;
- **dabigatrán**, utilizado para fluidificar la sangre;
- **estatinas**, utilizadas para tratar los niveles altos de colesterol.

Tomar MELPAXIR con cualquiera de estos medicamentos puede impedir que actúen correctamente o empeorar sus posibles efectos adversos. Su médico puede tener que darle un medicamento distinto o ajustar la dosis del que está tomando.

- **Pida consejo a un médico o farmacéutico** si toma medicamentos utilizados para tratar **las úlceras de estómago, los ardores o el reflujo ácido**. Entre ellos figuran:
  - antiácidos (como el hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio o el carbonato de calcio). Estos medicamentos se deben tomar al menos 4 horas antes o 4 horas después de MELPAXIR.
  - inhibidores de la bomba de protones (como el omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol y esomeprazol). Estos medicamentos se deben tomar al mismo tiempo de MELPAXIR. No tome inhibidores de la bomba de protones antes que MELPAXIR. Su médico puede darle un medicamento distinto o ajustar la dosis del que está tomando.
  - antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> (como la famotidina, cimetidina, nizatidina o ranitidina). Su médico puede darle un medicamento distinto o ajustar la dosis del que está tomando.

Estos medicamentos pueden reducir la cantidad de ledipasvir presente en la sangre. Si está tomando alguno de estos medicamentos, su médico le dará un medicamento distinto para las úlceras de estómago, los ardores o el reflujo ácido o le recomendará cómo y cuándo tomar dicho medicamento.

### 3. **Cómo tomar MELPAXIR**

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.

#### **Dosis recomendada**

La dosis recomendada es **un comprimido una vez al día**. Su médico le indicará durante cuántas semanas debe tomar MELPAXIR.

Trague el comprimido entero acompañado o no de alimentos. No mastique, machaque ni parta el comprimido, ya que tiene un sabor muy amargo. Informe a su médico o farmacéutico si tiene problemas para tragar los comprimidos.

**Si está tomando un antiácido**, tómelo al menos 4 horas antes o al menos 4 horas después de MELPAXIR.

**Si está tomando un inhibidor de la bomba de protones**, tómelo al mismo tiempo que MELPAXIR. No lo tome antes de MELPAXIR.

**Si vomita después de tomar MELPAXIR** esto puede afectar a la cantidad de MELPAXIR en la sangre. Esto puede hacer que MELPAXIR funcione peor.

- Si vomita en **menos de 5 horas después** de tomar MELPAXIR, tome otro



- comprimido.
- Si vomita tras **más de 5 horas después** de tomar MELPAXIR, no es necesario que tome otro comprimido hasta el próximo que tiene programado.

#### **Si toma más MELPAXIR del que debe**

Si toma accidentalmente una cantidad mayor que la dosis recomendada, se debe poner en contacto inmediatamente con su médico o el servicio de urgencias más cercano para que le asesoren. Lleve consigo el frasco de comprimidos para describir con facilidad lo que ha tomado.

*“Ante la posibilidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:*

**Hospital Pediátrico Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247**

**Hospital Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/ 4658-7777**

**Optativamente, otros centro de intoxicaciones”**

#### **Si olvidó tomar MELPAXIR**

**Es importante que no omita ninguna dosis de este medicamento.**

Si omite una dosis, calcule cuánto tiempo hace que tomó el último MELPAXIR:

- **Si se da cuenta en el plazo de 18 horas** desde el momento en que toma MELPAXIR habitualmente, debe tomar el comprimido lo antes posible. A continuación, tome la siguiente dosis a la hora habitual.
- **Si han pasado 18 horas o más** desde el momento en que toma MELPAXIR habitualmente, espere y tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble (dos dosis en un corto intervalo de tiempo).

#### **No interrumpa el tratamiento con MELPAXIR**

No interrumpa el tratamiento con este medicamento a menos que su médico se lo indique. Es muy importante que finalice el ciclo completo de tratamiento para que el medicamento se encuentre en las condiciones óptimas para tratar la infección por el virus de la hepatitis C.

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

#### **¿Qué debo evitar mientras tomo MELPAXIR?**

No dé el pecho durante el tratamiento con MELPAXIR. Ver sección “¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre MELPAXIR?”

No tome ningún otro medicamento que contenga sofosbuvir, uno de los principios activos de MELPAXIR. No tome los medicamentos mencionados en la sección “¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar MELPAXIR?”

No conduzca ni maneje máquinas si se siente cansado después de tomar el medicamento.

#### **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos. Si toma MELPAXIR puede experimentar uno o más de los siguientes efectos adversos:

##### **Efectos adversos muy frecuentes**

*(pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)*

- dolor de cabeza
- cansancio

##### **Efectos adversos frecuentes**

*(pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)*

- erupción cutánea

#### **Otros efectos que se pueden observar durante el tratamiento con MELPAXIR**

Los siguientes efectos adversos presentan una frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

- hinchazón de la cara, los labios, la lengua o la garganta (angioedema).

#### **Comunicación de efectos adversos**

- Si experimenta cualquier efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en el prospecto.
- “Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que esta en la página web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde: 0800-333-1234”

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

#### **5. Conservación de MELPAXIR**

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 el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

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.

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

#### **6. Contenido del envase e información adicional**

##### **Composición de MELPAXIR**

**Los principios activos son** ledipasvir y sofosbuvir. Cada comprimido recubierto con película contiene 90,00 mg de ledipasvir (equivalente a 95,88 mg de Ledipasvir monoacetona) y 400 mg de sofosbuvir.

- **Los demás componentes son:**

*Copovidona, Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Dióxido de silicio*

*Coloidal, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Polietilenglicol, Talco, Óxido de hierro amarillo.*

##### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Los comprimidos recubiertos son comprimidos de color amarillo y forma redonda.

Cada frasco contiene un desecante de gel de sílice (producto secante) que se debe guardar en el frasco para ayudar a proteger los comprimidos. El desecante de gel de sílice está envasado en un sobre o depósito aparte y no se debe tragar.

Están disponibles los siguientes tamaños de envases:

- envases de 1 frasco de 28 comprimidos recubiertos

**“MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”**

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica”

Elaborado en: Donato Zurlo, Virgilio 844, Buenos Aires.

Comercializado por: Laboratorios Aspen, Remedios 3439, C1407HJC CABA.

Directora Técnica: Lorena Durante, Matrícula 13.291

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado Nro XXXX



DURANTE Lorena Natalia  
CUIL 27225819705



JUAREZ Miriam Patricia  
CUIL 27144337595



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

## **PROYECTO DE PROSPECTO**

### **MELPAXIR**

#### **LEDIPASVIR 90 mg- SOFOSBUVIR 400 mg**

Venta bajo receta archivada

Comprimidos recubiertos

### **COMPOSICIÓN**

Cada comprimido recubierto contiene:

Ledipasvir (equivalente a 95,88 mg de ledipasvir monoacetona)	90,00mg
Sofosbuvir	400,00 mg

Excipientes: Copovidona, Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Polietilenglicol, Talco, Óxido de hierro amarillo.

C.S.

#### Excipientes con efecto conocido:

MELPAXIR contiene lactosa monohidrato

### **1. ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Grupo farmacoterapéutico: antiviral de acción directa, código ATC: J05AP51

### **2. INDICACIONES Y USO**

MELPAXIR está indicado para el tratamiento de la hepatitis C crónica (HCC) en adultos y en adolescentes entre 12 y 18 años de edad.

### **3. CARACTERÍSTICAS/PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

#### **3.1 DESCRIPCIÓN**

Los comprimidos de MELPAXIR son comprimidos de asociación en dosis fijas, que contienen ledipasvir y sofosbuvir. Ledipasvir es un inhibidor del VHC que actúa sobre la proteína NS5A de dicho virus, que es esencial tanto para la replicación del ARN, como para el ensamblaje de los viriones del VHC.

Sofosbuvir es un inhibidor pangenotípico de la polimerasa de ARN dependiente del ARN NS5B del VHC, que es esencial para la replicación viral. Sofosbuvir es un profármaco nucleotídico que sufre metabolismo intracelular para formar el trifosfato análogo de la uridina farmacológicamente activo (GS-461203), que puede ser incorporado al ARN del VHC por la polimerasa NS5B y actúa como terminador de cadena.

Comprimido recubierto de color amarillo con forma redonda.

Los comprimidos de MELPAXIR se administran por vía oral. Cada comprimido recubierto contiene 90 mg de ledipasvir y 400 mg de sofosbuvir como principios activos. Los comprimidos también incluyen los siguientes excipientes: Copovidona, Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico, Dióxido de titanio, Polietilenglicol, Talco, Óxido de hierro amarillo.

## **3.2 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

### **3.2.1 Mecanismo de acción**

Ledipasvir es un inhibidor del VHC que actúa sobre la proteína NS5A de dicho virus, que es esencial tanto para la replicación del ARN, como para el ensamblaje de los viriones del VHC. La confirmación bioquímica de la inhibición de NS5A por parte de ledipasvir no es posible en la actualidad, ya que NS5A carece de función enzimática. Los ensayos *in vitro* de selección de resistencias y resistencia cruzada indican que el efecto de ledipasvir sobre la NS5A es su modo de acción.

Sofosbuvir es un inhibidor pangénotípico de la polimerasa de ARN dependiente del ARN NS5B del VHC, que es esencial para la replicación viral. Sofosbuvir es un profármaco nucleotídico que sufre metabolismo intracelular para formar el trifosfato análogo de la uridina farmacológicamente activo (GS-461203), que puede ser incorporado al ARN del VHC por la polimerasa NS5B y actúa como terminador de cadena. GS-461203 (el metabolito activo de sofosbuvir) no es un inhibidor de las polimerasas de ADN y ARN humanas ni un inhibidor de la polimerasa de ARN mitocondrial.

### **3.2.2 Farmacocinética**

#### Absorción

Tras la administración oral de ledipasvir/sofosbuvir a pacientes infectados por el VHC, la mediana de las concentraciones plasmáticas máximas de ledipasvir se observó a las 4,0 horas después de la administración. Sofosbuvir se absorbió rápidamente y la mediana de las concentraciones plasmáticas máximas se observó aproximadamente 1 hora después de la administración. La mediana de la concentración plasmática máxima de GS-331007 se observó a las 4 horas después de la administración.

Según los análisis farmacocinéticos poblacionales en pacientes infectados por el VHC, las medias geométricas del AUC<sub>0-24</sub> de ledipasvir (n = 2.113), sofosbuvir (n = 1.542) y GS-331007 (n = 2.113) en situación de equilibrio fueron de 7.290, 1.320 y 12.000 ng•h/ml, respectivamente. Las C<sub>max</sub> de ledipasvir, sofosbuvir y GS-331007 en situación de equilibrio fueron de 323, 618 y 707 ng/ml, respectivamente. El AUC<sub>0-24</sub> y la C<sub>max</sub> de sofosbuvir y GS-331007 fueron similares en los sujetos adultos sanos y en los pacientes con infección por el VHC. En comparación con los sujetos sanos (n = 191), el AUC<sub>0-24</sub> y la C<sub>max</sub> de ledipasvir fueron un 24 % y un 32 % más bajas, respectivamente, en los pacientes infectados por el VHC. El AUC de ledipasvir es proporcional a la dosis a lo largo del intervalo posológico comprendido entre 3 y 100 mg. Las AUC de sofosbuvir y

GS-331007 son casi proporcionales a la dosis a lo largo del intervalo posológico comprendido entre 200 mg y 400 mg.

### *Efectos de los alimentos*

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

### Distribución

Ledipasvir se une a las proteínas plasmáticas humanas en >99,8 %. Tras una dosis única de 90 mg de [<sup>14</sup>C]-ledipasvir en sujetos sanos, el cociente sangre/plasma de radioactividad [<sup>14</sup>C] osciló entre 0,51 y 0,66.

Sofosbuvir se une a las proteínas plasmáticas humanas en aproximadamente un 61-65 % y la unión es independiente de la concentración del fármaco a lo largo del intervalo comprendido entre 1 µg/ml y 20 µg/ml. La unión de GS-331007 a proteínas fue mínima en el plasma humano. Tras una dosis única de 400 mg de [<sup>14</sup>C]-sofosbuvir en sujetos sanos, el cociente sangre/plasma de radioactividad [<sup>14</sup>C] fue de aproximadamente 0,7.

### Biotransformación

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

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

### Eliminación

Tras una dosis única por vía oral de 90 mg de [<sup>14</sup>C]-ledipasvir, la recuperación total media de la radioactividad [<sup>14</sup>C] en las heces y en la orina fue del 87 %, con la mayoría de la dosis radioactiva recuperada en las heces (el 86 %). El ledipasvir inalterado excretado con las heces representó una media del 70 % de la dosis administrada y el metabolito oxidativo M19 representó un 2,2 % de la dosis. Estos datos sugieren que la excreción



biliar de ledipasvir inalterado es una vía de eliminación principal y que la excreción renal es una vía de escasa importancia (aproximadamente un 1 %). La mediana de la semivida terminal de ledipasvir en voluntarios sanos tras la administración de ledipasvir/sofosbuvir en ayunas fue de 47 horas.

Tras una dosis única por vía oral de 400 mg de [<sup>14</sup>C]-sofosbuvir, la recuperación total media de la dosis fue superior al 92 %, con una recuperación de aproximadamente el 80 %, el 14 % y el 2,5 % en orina, heces y aire espirado, respectivamente. La mayor parte de la dosis de sofosbuvir recuperada en la orina fue GS-331007 (78 %), mientras que el 3,5 % se recuperó en forma de sofosbuvir. Estos datos indican que la depuración renal es la principal vía de eliminación de GS-331007, con una gran parte secretada activamente. La mediana de la semivida terminal de sofosbuvir y de GS-331007 tras la administración de ledipasvir/sofosbuvir fue de 0,5 y 27 horas, respectivamente.

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

#### Potencial de ledipasvir/sofosbuvir *in vitro* para afectar a otros medicamentos

En las concentraciones alcanzadas en la práctica clínica, ledipasvir no es un inhibidor de los transportadores hepáticos, incluidos el PTAO1B1 o PTAO1B3, BSEP, OCT1, OCT2, TAO1, TAO3, transportador de extrusión de múltiples fármacos y compuestos tóxicos (EMFCT) 1, proteína de resistencia a múltiples fármacos (PRMF) 2 o PRMF4. Sofosbuvir y GS-331007 no son inhibidores de los transportadores de fármacos glucoproteína P y la proteína de resistencia del cáncer de mama (PRCM), PRMF2, BESB, PTAO1B1, PTAO1B3 y TCO1 y GS-331007 no es un inhibidor de TAO1, TCO2 y EMFCT1. Sofosbuvir y GS-331007 no son inhibidores ni inductores de las enzimas del CYP ni de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1.

#### Farmacocinética en poblaciones especiales

##### *Raza y sexo*

No se han identificado diferencias farmacocinéticas clínicamente relevantes debidas a la raza para ledipasvir, sofosbuvir o GS-331007. No se han identificado diferencias farmacocinéticas clínicamente relevantes debidas al sexo para sofosbuvir o GS-331007. El AUC y la C<sub>max</sub> de ledipasvir fueron un 77 % y un 58 % más altas, respectivamente, en las mujeres que en los hombres; no obstante, la relación entre sexo y exposición a ledipasvir no se consideró clínicamente relevante.

##### *Personas de edad avanzada*

Los análisis farmacocinéticos poblacionales en pacientes infectados por el VHC mostraron que dentro del intervalo de edad estudiado (18 a 80 años), la edad no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a ledipasvir, sofosbuvir o a GS-331007. Los ensayos clínicos con ledipasvir/sofosbuvir incluyeron a 235 pacientes de edad igual o superior a 65 años (el 8,6% del número total de pacientes).

### *Insuficiencia renal*

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

La farmacocinética de sofosbuvir se estudió en pacientes negativos para el VHC con insuficiencia renal leve (TFGe  $\geq 50$  y <80 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), moderada (TFGe  $\geq 30$  y <50 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) y grave (TFGe <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y en pacientes con nefropatía terminal (NT) que precisan hemodiálisis tras una dosis única de 400 mg de sofosbuvir. En comparación con los pacientes con función renal normal (TFGe >80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), el AUC<sub>0-inf</sub> de sofosbuvir fue un 61 %, un 107 % y un 171 % más alta en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, mientras que el AUC<sub>0-inf</sub> de GS-331007 fue un 55 %, un 88 % y un 451 % más alta, respectivamente. En los pacientes con NT, en comparación con los pacientes con función renal normal, el AUC<sub>0-inf</sub> de sofosbuvir fue un 28 % más alta cuando sofosbuvir se administró 1 hora antes de la hemodiálisis, en comparación con un 60 % más alta cuando sofosbuvir se administró 1 hora después de la hemodiálisis. El AUC<sub>0-inf</sub> de GS-331007 en los pacientes con NT tratados con sofosbuvir 1 hora antes o 1 hora después de la hemodiálisis fue al menos 10 y 20 veces mayor, respectivamente.

GS-331007 se elimina eficazmente mediante hemodiálisis, con un coeficiente de extracción de aproximadamente el 53 %. Tras una dosis única de 400 mg de sofosbuvir, una hemodiálisis de 4 horas eliminó el 18 % de la dosis de sofosbuvir administrada. No se ha establecido la seguridad y eficacia de sofosbuvir en los pacientes con insuficiencia renal grave o NT.

### *Insuficiencia hepática*

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

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

### *Peso corporal*

El peso corporal no tuvo un efecto significativo sobre la exposición a sofosbuvir según un



análisis farmacocinético poblacional. La exposición a ledipasvir disminuye con el aumento del peso corporal pero el efecto no se considera clínicamente relevante.

### *Población pediátrica*

Las exposiciones a ledipasvir, sofosbuvir y GS-331007 en adolescentes de 12 a <18 años de edad fueron similares a las de los adultos participantes en los estudios de fases 2/3 tras la administración de ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg). No se ha establecido la farmacocinética de ledipasvir, sofosbuvir y de GS-331007 en los pacientes pediátricos menores de 12 años (ver sección 4).

### **3.2.3 Microbiología**

#### Actividad antiviral

Los valores de CE<sub>50</sub> de ledipasvir y sofosbuvir frente a replicones de longitud completa o quiméricos capaces de codificar secuencias de la NS5A y NS5B a partir de aislamientos clínicos se detallan en la Tabla 1. La presencia de suero humano al 40 % no tuvo efectos sobre la actividad de sofosbuvir contra el VHC pero redujo 12 veces la actividad de ledipasvir contra el VHC frente a los replicones del VHC de genotipo 1a.

**Tabla 1: Actividad de ledipasvir y sofosbuvir frente a replicones quiméricos**

Genotipo de los replicones	Actividad de ledipasvir (CE <sub>50</sub> , nM)		Actividad de sofosbuvir (CE <sub>50</sub> , nM)	
	Replicones estables	Replicones transitorios con NS5A Mediana (intervalo) <sup>a</sup>	Replicones estables	Replicones transitorios con NS5B Mediana (intervalo) <sup>a</sup>
Genotipo 1a	0,031	0,018 (0,009-0,085)	40	62 (29-128)
Genotipo 1b	0,004	0,006 (0,004-0,007)	110	102 (45-170)
Genotipo 2a	21-249	-	50	29 (14-81)
Genotipo 2b	16-530 <sup>b</sup>	-	15 <sup>b</sup>	-
Genotipo 3a	168	-	50	81 (24-181)
Genotipo 4a	0,39	-	40	-
Genotipo 4d	0,60	-	-	-
Genotipo 5a	0,15 <sup>b</sup>	-	15 <sup>b</sup>	-
Genotipo 6a	1,1 <sup>b</sup>	-	14 <sup>b</sup>	-
Genotipo 6e	264 <sup>b</sup>	-	-	-

a. Replicones transitorios portadores de NS5A o NS5B de aislamiento de pacientes.

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

#### Resistencia

##### *En cultivos celulares*

Se han seleccionado replicones del VHC con sensibilidad reducida a ledipasvir en cultivos celulares para los genotipos 1a y 1b. La sensibilidad reducida a ledipasvir se asoció con la sustitución primaria de la NS5A Y93H en ambos genotipos, 1a y 1b.

Además, apareció una sustitución Q30E en los replicones de genotipo 1a. La mutagénesis dirigida al sitio de las VAR de la NS5A mostró que las sustituciones que confieren una magnitud del cambio  $>100$  y  $\leq 1.000$  de la sensibilidad a ledipasvir son Q30H/R, L31I/M/V, P32L e Y93T en el genotipo 1a y P58D y Y93S en el genotipo 1b; y las sustituciones que confieren una magnitud del cambio  $>1.000$  son M28A/G, Q30E/G/K, H58D, Y93C/H/N/S en el genotipo 1a y A92K e Y93H en el genotipo 1b.

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

#### *En ensayos clínicos – genotipo 1*

En un análisis combinado de pacientes que en los ensayos de fase 3 (ION-3, ION-1 e ION-2) recibieron ledipasvir/sofosbuvir, 37 (29 con genotipo 1a y 8 con genotipo 1b) reunían los requisitos necesarios para los análisis de resistencia debido a que presentaron fracaso virológico o interrupción precoz del fármaco del ensayo y un ARN del VHC  $>1.000$  UI/ml. Se disponía de datos de secuenciación profunda (punto de corte de la prueba: 1 %) de la NS5A y la NS5B posteriores a la situación basal para 37/37 y 36/37 pacientes, respectivamente.

Se observaron variantes asociadas a resistencia (VAR) de la NS5A en aislamientos posteriores a la situación basal de 29/37 pacientes (22/29 de genotipo 1a y 7/8 de genotipo 1b) que no alcanzaron una respuesta virológica sostenida (RVS). De los 29 pacientes con genotipo 1a que reunían los requisitos para los análisis de resistencia, 22/29 (76 %) pacientes albergaban una o más VAR de la NS5A en las posiciones K24, M28, Q30, L31, S38 e Y93 en el momento del fracaso, mientras que en los 7/29 pacientes restantes no se detectaron VAR de la NS5A en el momento del fracaso. Las variantes más frecuentes fueron Q30R, Y93H y L31M. De los 8 pacientes con genotipo 1b que reunían los requisitos para los análisis de resistencia, 7/8 (88 %) albergaban una o más VAR de la NS5A en las posiciones L31 e Y93 en el momento del fracaso, mientras que 1/8 pacientes carecía de VAR de la NS5A en el momento del fracaso. La variante más frecuente fue Y93H. Entre los 8 pacientes que carecían de VAR de la NS5A en el momento del fracaso, 7 recibieron 8 semanas de tratamiento (n = 3 con ledipasvir/sofosbuvir; n = 4 con ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina) y 1 paciente recibió ledipasvir/sofosbuvir durante 12 semanas. En los análisis fenotípicos, los aislamientos posteriores a la situación basal de los pacientes que albergaban VAR de la NS5A en el momento del fracaso mostraron una sensibilidad reducida de 20 al menos 243 veces (la dosis más alta analizada) a ledipasvir. La mutagénesis dirigida al sitio de la sustitución Y93H en ambos genotipos, 1a y 1b, y las sustituciones Q30R y L31M en el genotipo 1a redujeron en gran medida la sensibilidad a ledipasvir (magnitud del cambio en la  $CE_{50}$  que oscilaba entre 544 y 1.677 veces).

La sustitución S282T de la NS5B asociada con resistencia a sofosbuvir no se detectó en ningún aislamiento de fracaso virológico de los ensayos de fase 3. Sin embargo, la sustitución S282T de la NS5B, en combinación con las sustituciones de la NS5A L31M, Y93H y Q30L, se detectó en un paciente en el momento del fracaso tras 8 semanas de

tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir en un ensayo de fase 2 (LONESTAR). Este paciente se volvió a tratar posteriormente con ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina durante 24 semanas y alcanzó una RVS tras dicha repetición del tratamiento.

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

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

#### *En ensayos clínicos – genotipo 2, 3, 4, 5 y 6*

VAR de la NS5A: Ninguno de los pacientes infectados por el genotipo 2 experimentaron recaída en el ensayo clínico, por lo que no se dispone de datos relativos a las VAR de la NS5A en el momento del fracaso.

En los pacientes infectados por el genotipo 3 que experimentaron fracaso virológico, no se detectó de forma típica el desarrollo de VAR de la NS5A (incluido el incremento de las VAR presentes en la situación basal) en el momento del fracaso (n = 17).

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

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

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

##### *Genotipo 1*

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

Tras 12 semanas de tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir (sin ribavirina) en pacientes con tratamiento previo (grupo 1 del estudio ION-2) 4/4 pacientes con una VAR de la NS5A

basal que confiere una magnitud del cambio en la resistencia a ledipasvir de  $\leq 100$  alcanzaron una RVS. Para el mismo grupo de tratamiento, en los pacientes con VAR de la NS5A basal que confieren una magnitud del cambio de  $> 100$  se produjo recaída en 4/13 (31 %), en comparación con 3/95 (3 %) en los que no tenían ninguna VAR basal o con VAR que confieren una magnitud del cambio de  $\leq 100$ .

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

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

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

Tras el tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir con ribavirina durante 12 semanas en pacientes después de un trasplante hepático con hepatopatía compensada (SOLAR-1), no recayó ninguno (n = 8) de los pacientes con VAR de la NS5A basales que confieren una magnitud del cambio de  $> 100$  al ledipasvir. Tras el tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir con ribavirina durante 12 semanas en pacientes con enfermedad descompensada (independientemente del estado con respecto al trasplante hepático), 3/7 pacientes con VAR de la NS5A basales que confieren una sensibilidad reducida  $> 100$  veces al ledipasvir recayeron, en comparación con 4/68 que no tenían ninguna VAR basal o con VAR que confieren una sensibilidad reducida  $\leq 100$  veces al ledipasvir.

### Genotipo 2, 3, 4, 5 y 6

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

### Resistencia cruzada

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

#### 4. POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con MELPAXIR debe ser iniciado y controlado por un médico con experiencia en el tratamiento de los pacientes con HCC.

##### Posología

*Adultos y adolescentes entre 12 y 18 años de edad*

La dosis recomendada de MELPAXIR es de un comprimido una vez al día, acompañado o no de alimentos (ver sección 3.2.2).

**Tabla 2: Duración recomendada del tratamiento para MELPAXIR y uso recomendado de ribavirina administrada de forma concomitante para ciertos subgrupos**

Población de pacientes*	Tratamiento y duración
<i>Pacientes adultos y adolescentes de 12 años de edad o mayores con HCC de genotipo 1, 4, 5 o 6</i>	
Pacientes sin cirrosis	MELPAXIR durante 12 semanas. - Se puede contemplar la administración de MELPAXIR durante 8 semanas en los pacientes infectados por el genotipo 1 sin tratamiento previo (ver sección 8, estudio ION-3).
Pacientes con cirrosis compensada	MELPAXIR + ribavirina <sup>A</sup> durante 12 semanas o MELPAXIR (sin ribavirina) durante 24 semanas. - Se puede contemplar la administración de MELPAXIR (sin ribavirina) durante 12 semanas en los pacientes considerados de bajo riesgo de progresión de la enfermedad clínica y que tienen opciones de repetición posterior del tratamiento (ver sección 7.1).
Pacientes post trasplante sin cirrosis o con cirrosis compensada	MELPAXIR + ribavirina <sup>A</sup> durante 12 semanas (ver sección 8). Se puede contemplar la administración de MELPAXIR (sin ribavirina) durante 12 semanas (en pacientes sin cirrosis) o 24 semanas (en pacientes con cirrosis) en los pacientes no elegibles o intolerantes al tratamiento con ribavirina.
Pacientes con cirrosis descompensada, independientemente del estado de trasplante	MELPAXIR + ribavirina <sup>B</sup> durante 12 semanas (ver sección 8) - Se puede contemplar la administración de MELPAXIR (sin ribavirina) durante 24 semanas en los pacientes no elegibles o intolerantes al tratamiento con ribavirina.
<i>Pacientes adultos y adolescentes de 12 años de edad o mayores con HCC de genotipo 3</i>	
Pacientes con cirrosis compensada y/o fracaso del tratamiento anterior	MELPAXIR + ribavirina <sup>A</sup> durante 24 semanas (ver secciones 7.1 y 8).

\* Incluye a los pacientes coinfectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).



A Adultos: la ribavirina se administra en función del peso (<75 kg = 1.000 mg y ≥75 kg = 1.200 mg) y por vía oral, en dos dosis divididas, acompañadas de alimentos. Adolescentes: la posología recomendada para ribavirina figura en la tabla 3.

**Tabla 3: Directrices para la posología de ribavirina cuando se administra con MELPAXIR a los pacientes con cirrosis descompensada**

Paciente	Dosis de ribavirina*
Cirrosis de clase B de Child-Pugh-Turcotte (CPT) antes del trasplante	1.000 mg al día para pacientes que pesen <75 kg y 1.200 mg para aquellos que pesen ≥75 kg
Cirrosis de clase C de CPT antes del trasplante  Cirrosis de clase B o C de CPT después del trasplante	Dosis inicial de 600 mg que se puede ajustar hasta un máximo de 1.000/1.200 mg (1.000 mg para pacientes que pesen <75 kg y 1.200 mg para pacientes que pesen ≥75 kg) si se tolera bien. Si la dosis inicial no se tolera bien, la dosis se debe reducir del modo clínicamente indicado basándose en los niveles de hemoglobina

\* Si no se puede alcanzar una dosis más normalizada de ribavirina (por peso y función renal) por razones de tolerabilidad, se deben contemplar la administración de MELPAXIR con ribavirina durante 24 semanas para minimizar el riesgo de recaída.

Cuando MELPAXIR se utilice en combinación con ribavirina, consulte también la Información de Prescripción de la ribavirina.

En pacientes adolescentes de 12 a 18 años de edad se recomienda la siguiente posología para la ribavirina cuando se divida en dos dosis diarias y se administre con alimentos:

**Tabla 4. Directrices para la posología de ribavirina cuando se administra con MELPAXIR a adolescentes de 12 a 18 años de edad**

Peso corporal en kg	Dosis de ribavirina*
<47	15 mg/kg/día
47-49	600 mg/kg/día
50-65	800 mg/kg/día
66-74	1000 mg/kg/día
> o = 75	1200 mg/kg/día

*Ribavirina administrada por vía oral en dos dosis divididas acompañadas de alimentos.*

*Modificación de la dosis de ribavirina en adultos que toman 1.000-1.200 mg al día*

Si se utiliza MELPAXIR en combinación con ribavirina y un paciente presenta una

reacción adversa grave potencialmente relacionada con ribavirina, la dosis de ribavirina se debe modificar o interrumpir, si es pertinente, hasta que la reacción adversa remita o disminuya su gravedad. En la Tabla 5 se facilitan las directrices de modificación e interrupción de la dosis en función de la concentración de hemoglobina y el estado cardiaco del paciente.

**Tabla 5: Directrices de modificación de la dosis de ribavirina para la administración concomitante con MELPAXIR**

Valores analíticos	Reducir la dosis de ribavirina a 600 mg/día si:	Interrumpir el tratamiento con ribavirina si:
Hemoglobina en pacientes sin cardiopatía	<10 g/dl	<8,5 g/dl
Hemoglobina en pacientes con antecedentes de cardiopatía estable	Disminución de la hemoglobina $\geq 2$ g/dl durante cualquier periodo de tratamiento de 4 semanas	<12 g/dl a pesar de 4 semanas de tratamiento con la dosis reducida

Una vez suspendida ribavirina a causa de una anomalía analítica o una manifestación clínica, se puede intentar reanudarla a una dosis de 600 mg al día y posteriormente incrementarla a 800 mg al día. Sin embargo, no se recomienda aumentarla a la dosis originalmente asignada (1.000 mg a 1.200 mg al día).

#### *Población pediátrica menores de 12 años de edad*

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de MELPAXIR en niños menores de 12 años de edad.

#### *Dosis Omitida*

Se debe indicar a los pacientes que si vomitan en un plazo de 5 horas desde la administración, deben tomar un comprimido adicional. Si vomitan más de 5 horas después de la administración, no hace falta ninguna dosis adicional (ver sección 8).

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

#### *Pacientes de edad avanzada*

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (ver sección 3.2.2).

#### *Insuficiencia renal*

No es necesario ajustar la dosis de MELPAXIR en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se ha evaluado la seguridad de ledipasvir/sofosbuvir en los pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) o NT que precisa hemodiálisis (ver sección 3.2.2).

### *Insuficiencia hepática*

No es necesario ajustar la dosis de MELPAXIR en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (clases A, B o C de CPT, ver sección 3.2.2). Se ha establecido la seguridad y eficacia de ledipasvir/sofosbuvir en los pacientes con cirrosis descompensada (ver sección 8).

### Forma de administración

Por vía oral.

Se debe indicar a los pacientes que traguen el comprimido entero, acompañado o no de alimentos. Debido a su sabor amargo, se recomienda no masticar ni machacar el comprimido recubierto (ver sección 3.2.2).

## **5. FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES**

Comprimido recubierto de color amarillo con forma redonda.

Cada comprimido recubierto contiene 90 mg de ledipasvir y 400 mg de sofosbuvir.

## **6. CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

La administración concomitante con rosuvastatina (ver sección 7.2).

### Uso con inductores potentes de la glucoproteína P

Medicamentos que son inductores potentes de la glucoproteína P en el intestino (carbamecepa, fenofarbita, fenitoína, rifampicina, rifabutina y hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]). La administración concomitante reducirá significativamente las concentraciones plasmáticas de ledipasvir y sofosbuvir y puede provocar la disminución de la eficacia de MELPAXIR. (ver sección 7.2).

## **7. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### **7.1 GENERALES**

MELPAXIR no se debe administrar de forma concomitante con otros medicamentos que contengan sofosbuvir.

### Actividad específica según genotipo

- En cuanto a las pautas recomendadas con diferentes genotipos del VHC, ver sección 4. En cuanto a la actividad virológica y clínica específica según genotipo, ver sección 8.

Los datos clínicos para respaldar el uso de MELPAXIR en pacientes infectados por el VHC de genotipo 3 son limitados (ver sección 8). No se ha investigado la eficacia relativa de una pauta de 12 semanas consistente en ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina, comparada con una pauta de 24 semanas de sofosbuvir + ribavirina. Se recomienda un tratamiento



conservador de 24 semanas en todos los pacientes de genotipo 3 con tratamiento previo y en los pacientes de genotipo 3 sin ningún tratamiento previo y con cirrosis (ver sección 4).

Los datos clínicos para respaldar el uso de MELPAXIR en pacientes infectados por el VHC de genotipo 2 y 6 son limitados (ver sección 8).

#### Bradicardia severa y bloqueo cardiaco

Se han observado casos de bradicardia severa y bloqueo cardiaco cuando MELPAXIR se utiliza con amiodarona, con o sin otros fármacos para disminuir la frecuencia cardiaca. El mecanismo no está establecido.

El uso concomitante de amiodarona fue limitado durante el desarrollo clínico de sofosbuvir asociado a antivirales de acción directa. Los casos son potencialmente mortales, por lo que la amiodarona solo se debe administrar a pacientes que toman MELPAXIR cuando no se toleren o estén contraindicados otros tratamientos antiarrítmicos.

Si el uso concomitante de amiodarona se considera necesario, se recomienda una estrecha vigilancia de los pacientes cuando se inicie la administración de MELPAXIR. Los pacientes de alto riesgo de bradiarritmia se deben monitorizar de forma continua durante 48 horas en un entorno clínico adecuado.

Debido a la prolongada semivida de la amiodarona, también se deben monitorizar adecuadamente aquellos pacientes que hayan dejado de tomar amiodarona pocos meses antes y vayan a comenzar el tratamiento con MELPAXIR.

A todos los pacientes que reciben MELPAXIR en combinación con amiodarona, con o sin otros fármacos antiarrítmicos, se les debe indicar cuáles son los síntomas de bradicardia y bloqueo cardiaco, e indicarles que acudan urgentemente al médico si experimentan dichos síntomas.

#### Uso en pacientes diabéticos.

Los diabéticos pueden experimentar un mejor control de la glucosa, lo que puede resultar en hipoglucemia sintomática, después de iniciar el tratamiento con antivirales de acción directa contra el VHC. Los niveles de glucosa de los pacientes diabéticos que inician la terapia antiviral de acción directa deben ser monitoreados de cerca, particularmente dentro de los primeros 3 meses, y sus medicamentos para la diabetes deben modificarse cuando sea necesario. El médico a cargo del cuidado diabético del paciente debe ser informado cuando se inicia la terapia antiviral de acción directa.

#### Co-infección por VHC / VHB (virus de la hepatitis B)

Se han notificado casos de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), algunos de ellos fatales, durante o después del tratamiento con agentes antivirales de acción directa. La detección del VHB debe realizarse en todos los pacientes antes del inicio del tratamiento. Los pacientes coinfectados por VHB / VHC corren el riesgo de reactivar el VHB y, por lo tanto, deben controlarse y manejarse de acuerdo con las directrices clínicas actuales.

## Tratamiento de pacientes con exposición previa a antivirales de acción directa contra el VHC

En pacientes en quienes ha fracasado el tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir se observa en la mayoría de los casos una selección de mutaciones de resistencia en NS5A que reducen sustancialmente la sensibilidad a ledipasvir (ver sección 8). Datos limitados indican que dichas mutaciones de NS5A no revierten durante el seguimiento a largo plazo. Actualmente no existen datos para respaldar la eficacia de la repetición del tratamiento en pacientes en quienes ha fracasado el tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir con una pauta posterior que contiene un inhibidor de NS5A. De modo similar, actualmente no existen datos para respaldar la eficacia de los inhibidores de la proteasa NS3/4A en pacientes en quienes ha fracasado anteriormente el tratamiento previo que incluía un inhibidor de la proteasa NS3/4A. Dichos pacientes pueden depender por tanto de otras clases de fármacos para la remisión de la infección por VHC. En consecuencia, se debe contemplar un tratamiento más largo en pacientes con opciones inciertas de repetición del tratamiento.

### Insuficiencia renal

Los datos sobre la seguridad son limitados en los pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y NT que requieren hemodiálisis.

Cuando no se dispone de otras opciones de tratamiento apropiadas, MELPAXIR se puede administrar en estos pacientes sin realizar un ajuste de la dosis (ver secciones 3.2.1, 3.2.2 y 9).

Cuando se utilice MELPAXIR en combinación con ribavirina, consulte también la Información de Prescripción de ribavirina para los pacientes con aclaramiento de creatinina (ClCr) < 50 ml/min (ver sección 3.2.2).

### Adultos con cirrosis descompensada y/o que están a la espera de un trasplante hepático o después de un trasplante hepático

No se ha investigado la eficacia de ledipasvir/sofosbuvir en pacientes infectados por VHC de genotipo 5 y de genotipo 6 con cirrosis descompensada y/o que están a la espera de un trasplante hepático o después de un trasplante hepático. El tratamiento con MELPAXIR se debe orientar en función de la evaluación de los beneficios y riesgos potenciales de cada paciente en concreto.

### Uso con inductores potentes de la glucoproteína P

Los medicamentos que son inductores potentes de la glucoproteína P (p. ej., rifampicina, carbamazepina y fenitoína) pueden reducir significativamente las concentraciones plasmáticas de ledipasvir y sofosbuvir, lo que puede ocasionar la consiguiente disminución del efecto terapéutico de MELPAXIR. Dichos medicamentos no se deben usar con MELPAXIR (ver sección 7.2).

### Uso con ciertas pautas antirretrovirales contra el VIH

MELPAXIR ha mostrado aumentar la exposición a tenofovir, especialmente cuando se emplea conjuntamente con una pauta contra el VIH que contiene tenofovir disoproxil

fumarato y un estimulador farmacocinético (ritonavir o cobicistat). No se ha establecido la seguridad de tenofovir disoproxil fumarato en el contexto de MELPAXIR y un estimulador farmacocinético. Se deben tener en cuenta los beneficios y riesgos potenciales que se asocian a la administración concomitante de MELPAXIR con el comprimido combinado de dosis fija que contiene elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o tenofovir disoproxil fumarato administrados conjuntamente con un inhibidor de la proteasa del VIH potenciado (p. ej. atazanavir o darunavir), en especial en pacientes con mayor riesgo de disfunción renal. Los pacientes que reciben MELPAXIR de forma concomitante con elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o con tenofovir disoproxil fumarato y un inhibidor de la proteasa del VIH potenciado se deben vigilar en cuanto a reacciones adversas relacionadas con tenofovir. Consultar la Información de Prescripción de tenofovir disoproxil fumarato, emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato para obtener recomendaciones acerca de la monitorización renal.

#### Uso con inhibidores de la HMG-CoA reductasa

La administración concomitante de MELPAXIR con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) puede aumentar significativamente la concentración de la estatina, lo que incrementa el riesgo de miopatía y rabiomiolisis (ver sección 7.2).

#### Población pediátrica

No se recomienda el uso de MELPAXIR en pacientes pediátricos menores de 12 años debido a que no se ha establecido la seguridad y eficacia en esta población.

#### Excipientes

MELPAXIR contiene lactosa. En consecuencia, los pacientes con problemas hereditarios poco comunes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

## **7.2 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

Dado que MELPAXIR contiene ledipasvir y sofosbuvir, toda interacción que se haya identificado individualmente con estos principios activos se puede producir con MELPAXIR.

#### Potencial de MELPAXIR para afectar a otros medicamentos

Ledipasvir es un inhibidor *in vitro* del transportador de fármacos glucoproteína P y de la PRCM y puede aumentar la absorción intestinal de los sustratos de estos transportadores administrados de forma concomitante. Los datos *in vitro* indican que ledipasvir puede ser

un inductor débil de enzimas metabolizantes como CYP3A4, CYP2C y UGT1A1. Los compuestos que son sustratos de estas enzimas pueden tener unas concentraciones plasmáticas menores cuando se administran de forma concomitante con ledipasvir/sofosbuvir. *In vitro* ledipasvir inhibe el CYP3A4 y el UGT1A1 intestinal. Los medicamentos que tienen un intervalo terapéutico estrecho y que son metabolizados por estas isoenzimas se deben utilizar con precaución y vigilar con cuidado.

#### Potencial de otros medicamentos para afectar a MELPAXIR

Ledipasvir y sofosbuvir son sustratos del transportador de fármacos glucoproteína P y de PRCM, mientras que GS-331007 no lo es. Los medicamentos que son inductores potentes de la glucoproteína P (p. ej., rifampicina, hierba de San Juan, carbamazepina y fenitoína) pueden reducir las concentraciones plasmáticas de ledipasvir y sofosbuvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de ledipasvir/sofosbuvir y no se deben usar con MELPAXIR (ver secciones 6 y 7.1). La administración concomitante con medicamentos que inhiben la glucoproteína P o la PRCM puede aumentar las concentraciones plasmáticas de ledipasvir y sofosbuvir sin incrementar las de GS-331007; MELPAXIR se puede administrar de forma concomitante con los inhibidores de la glucoproteína P o de la PRCM. No se prevén interacciones medicamentosas clínicamente significativas con ledipasvir/sofosbuvir mediadas por las enzimas del CYP450 o UGT1A1.

#### Interacciones entre MELPAXIR y otros medicamentos

En la Tabla 6 se facilita una lista de las interacciones medicamentosas establecidas o que pueden ser clínicamente significativas (donde el intervalo de confianza [IC] del 90 % del cociente de las medias geométricas de mínimos cuadrados estuvo dentro “↔”, se extendió por encima “↑”, o se extendió por debajo “↓” de los límites de equivalencia predeterminados). Las interacciones medicamentosas descritas se basan en ensayos realizados con ledipasvir/sofosbuvir o con ledipasvir y sofosbuvir como medicamentos individuales, o son interacciones medicamentosas pronosticadas que pueden ocurrir con ledipasvir/sofosbuvir. La tabla no es totalmente incluyente.

**Tabla 6: Interacciones entre MELPAXIR y otros medicamentos**

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Recomendación relativa a la administración concomitante con MELPAXIR
<b>AGENTES REDUCTORES DEL ÁCIDO</b>		
Antiácidos		La solubilidad de ledipasvir disminuye a medida que aumenta el pH. Se prevé que los medicamentos que aumentan el pH gástrico disminuyan la concentración de ledipasvir.

<p>P. ej.: Hidróxido de aluminio o magnesio; carbonato de calcio</p>	<p>Interacción no estudiada.  <i>Prevista:</i>  ↓ Ledipasvir  — Sofosbuvir  ↔ GS-331007</p> <p>(Aumento del pH gástrico)</p>	<p>Se recomienda dejar un intervalo de separación de 4 horas entre la administración del antiácido y la de MELPAXIR</p>
<p><i>Antagonistas de los receptores H<sub>2</sub></i></p>		
<p>Famotidina (40 mg en dosis única)/ ledipasvir (90 mg en dosis única)<sup>c/</sup> sofosbuvir (400 mg en dosis única)<sup>c, d</sup></p> <p>Famotidina administrada simultáneamente con MELPAXIR<sup>d</sup></p> <p>Cimetidina<sup>e</sup>  Nizatidina<sup>e</sup>  Ranitidina<sup>e</sup></p>	<p>Ledipasvir  ↓ C<sub>max</sub> 0,80 (0,69, 0,93)  ↔ AUC 0,89 (0,76, 1,06)</p> <p>Sofosbuvir  ↑ C<sub>max</sub> 1,15 (0,88, 1,50)  ↔ AUC 1,11 (1,00, 1,24)</p> <p>GS-331007  ↔ C<sub>max</sub> 1,06 (0,97, 1,14)  ↔ AUC 1,06 (1,02, 1,11)</p> <p>(Aumento del pH gástrico)</p>	<p>Los antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> se pueden administrar simultáneamente o de forma escalonada con MELPAXIR en dosis que no superen unos niveles posológicos comparables a famotidina 40 mg dos veces al día.</p>
<p>Famotidina (40 mg en dosis única)/ ledipasvir (90 mg en dosis única)<sup>c/</sup> sofosbuvir (400 mg en dosis única)<sup>c, d</sup></p> <p>Famotidina administrada 12 horas antes de MELPAXIR<sup>d</sup></p>	<p>Ledipasvir  ↓ C<sub>max</sub> 0,83 (0,69, 1,00)  ↔ AUC 0,98 (0,80, 1,20)</p> <p>Sofosbuvir  ↔ C<sub>max</sub> 1,00 (0,76, 1,32)  ↔ AUC 0,95 (0,82, 1,10)</p> <p>GS-331007  ↔ C<sub>max</sub> 1,13 (1,07, 1,20)  ↔ AUC 1,06 (1,01, 1,12)</p> <p>(Aumento del pH gástrico)</p>	
<p><i>Inhibidores de la bomba de protones</i></p>		

<p>Omeprazol (20 mg una vez al día)/ ledipasvir (90 mg en dosis única)<sup>c</sup>/ sofosbuvir (400 mg en dosis única)<sup>c</sup></p> <p>Omeprazol administrado simultáneamente con MELPAXIR</p> <p>Lansoprazol<sup>e</sup> Rabeprazol<sup>e</sup> Pantoprazol<sup>e</sup> Esomeprazol<sup>e</sup></p>	<p>Ledipasvir ↓ C<sub>max</sub> 0,89 (0,61, 1,30) ↓ AUC 0,96 (0,66, 1,39)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C<sub>max</sub> 1,12 (0,88, 1,42) ↔ AUC 1,00 (0,80, 1,25)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,14 (1,01, 1,29) ↔ AUC 1,03 (0,96, 1,12)</p> <p>(Aumento del pH gástrico)</p>	<p>Se pueden administrar dosis de inhibidores de la bomba de protones comparables a omeprazol 20 mg simultáneamente con MELPAXIR. Los inhibidores de la bomba de protones no se deben tomar antes de MELPAXIR.</p>
<b>ANTIARRÍTMICOS</b>		
Amiodarona	Interacción no estudiada.	Utilizar solo si no hay otra alternativa disponible. Se recomienda una estrecha vigilancia si este medicamento se administra junto con MELPAXIR (ver secciones 7.1 y
Digoxina	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↑ Digoxina — Ledipasvir — Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Inhibición de la	La administración concomitante de MELPAXIR con digoxina puede aumentar la concentración de digoxina. Es preciso obrar con cautela y se recomienda monitorizar las concentraciones terapéuticas de digoxina cuando se administre de forma concomitante con MELPAXIR
<b>ANTICOAGULANTES</b>		
Dabigatrán etexilato	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↑ Dabigatrán — Ledipasvir — Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Inhibición de la glucoproteína P)	Se recomienda monitorización clínica, en busca de signos de hemorragia y anemia, cuando se administra de forma concomitante dabigatrán etexilato con MELPAXIR. Una prueba de coagulación ayuda a identificar a los pacientes con mayor riesgo de hemorragia debido al aumento de la exposición a dabigatrán.
<b>ANTIÉPILEPTICOS</b>		
Carbamazepin a Fenitoína Fenobarbital Oxcarbazepina	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↓ GS-331007  (Inducción de la glucoproteína P)	Se prevé que la administración concomitante de MELPAXIR con carbamazepina, fenitoína, fenobarbital u oxcarbazepina reduzca las concentraciones de ledipasvir y sofosbuvir, lo que puede ocasionar la consiguiente disminución del efecto terapéutico de MELPAXIR. MELPAXIR no se debe usar con carbamazepina, fenitoína, fenobarbital u oxcarbazepina.
<b>ANTIMICOBACTERIANOS</b>		

<p>Rifampicina (600 mg una vez al día)/ ledipasvir (90 mg en dosis única)<sup>d</sup></p>	<p>Interacción no estudiada.  <i>Prevista:</i>  Rifampicina  — C<sub>max</sub>  — AUC  — C<sub>min</sub></p> <p><i>Observada:</i>  Ledipasvir  ↓ C<sub>max</sub> 0,65 (0,56, 0,76)  ↓ AUC 0,41 (0,36, 0,48)</p> <p>(Inducción de la glucoproteína P)</p>	<p>MELPAXIR no se debe usar con rifampicina, un potente inductor de la glucoproteína P (ver sección 7.1).</p>
<p>Rifampicina (600 mg una vez al día)/ sofosbuvir (400 mg en dosis única)<sup>d</sup></p>	<p>Interacción no estudiada.  <i>Prevista:</i>  Rifampicina  — C<sub>max</sub>  — AUC  — C<sub>min</sub></p>	



	<p><i>Observada:</i> Sofosbuvir ↓ C<sub>max</sub> 0,23 (0,19, 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24, 0,32)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,23 (1,14, 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88, 1,03)</p> <p>(Inducción de la glucoproteína P)</p>	
Rifabutina Rifapentina	<p>Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p> <p>(Inducción de la glucoproteína P)</p>	Se prevé que la administración concomitante de MELPAXIR con rifabutina o rifapentina reduzca las concentraciones de ledipasvir y sofosbuvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de MELPAXIR. No se recomienda dicha administración concomitante.
<b>PRODUCTOS CONTRA EL VHC</b>		
Simeprevir (150 mg una vez al día)/ ledipasvir (30 mg una vez al día)	<p>Simeprevir ↑ C<sub>max</sub> 2,61 (2,39, 2,86) ↑ AUC 2,69 (2,44, 2,96)</p> <p>Ledipasvir ↑ C<sub>max</sub> 1,81 (1,69, 2,94) ↑ AUC 1,92 (1,77, 2,07)</p>	Las concentraciones de ledipasvir, sofosbuvir y simeprevir aumentan cuando simeprevir se administra de forma concomitante con MELPAXIR. No se recomienda la administración concomitante.
Simeprevir <sup>h</sup>	<p>Simeprevir ↔ C<sub>max</sub> 0,96 (0,71, 1,30) ↔ AUC 0,94 (0,67, 1,33)</p> <p>Sofosbuvir ↑ C<sub>max</sub> 1,91 (1,26, 2,90) ↑ AUC 3,16 (2,25, 4,44)</p> <p>GS-331007 ↓ C<sub>max</sub> 0,69 (0,52, 0,93) ↔ AUC 1,09 (0,87, 1,37)</p>	
<b>FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA</b>		
Efavirenz/ emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato	<p>Efavirenz ↔ C<sub>max</sub> 0,87 (0,79, 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,84, 0,96)</p>	No es necesario ajustar la dosis de MELPAXIR ni de efavirenz/ emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato.



<p>(600 mg/ 200 mg/ 300 mg/ una vez al día)/ ledipasvir (90 mg una vez al día)<sup>c/</sup> sofosbuvir (400 mg una vez al día)<sup>c, d</sup></p>	<p>↔ C<sub>min</sub> 0,91 (0,83, 0,99)</p> <p><b>Emtricitabina</b> ↔ C<sub>max</sub> 1,08 (0,97, 1,21) ↔ AUC 1,05 (0,98, 1,11) ↔ C<sub>min</sub> 1,04 (0,98, 1,11)</p> <p><b>Tenofovir</b> ↑ C<sub>max</sub> 1,79 (1,56, 2,04) ↑ AUC 1,98 (1,77, 2,23) ↑ C<sub>min</sub> 2,63 (2,32, 2,97)</p> <p><b>Ledipasvir</b> ↓ C<sub>max</sub> 0,66 (0,59, 0,75) ↓ AUC 0,66 (0,59, 0,75) ↓ C<sub>min</sub> 0,66 (0,57, 0,76)</p> <p><b>Sofosbuvir</b> ↔ C<sub>max</sub> 1,03 (0,87, 1,23) ↔ AUC 0,94 (0,81, 1,10)</p> <p><b>GS-331007</b> ↔ C<sub>max</sub> 0,86 (0,76, 0,96) ↔ AUC 0,90 (0,83, 0,97) ↔ C<sub>min</sub> 1,07 (1,02, 1,13)</p>	
<p>Emtricitabina/ rilpivirina/ tenofovir disoproxil fumarato (200 mg/ 25 mg/ 300 mg una vez al día)/ ledipasvir (90 mg una vez al día)<sup>c/</sup> sofosbuvir (400 mg una vez al día)<sup>c, d</sup></p>	<p><b>Emtricitabina</b> ↔ C<sub>max</sub> 1,02 (0,98, 1,06) ↔ AUC 1,05 (1,02, 1,08) ↔ C<sub>min</sub> 1,06 (0,97, 1,15)</p> <p><b>Rilpivirina</b> ↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,88, 1,07) ↔ AUC 1,02 (0,94, 1,11) ↔ C<sub>min</sub> 1,12 (1,03, 1,21)</p> <p><b>Tenofovir</b> ↔ C<sub>max</sub> 1,32 (1,25, 1,39) ↑ AUC 1,40 (1,31, 1,50) ↑ C<sub>min</sub> 1,91 (1,74, 2,10)</p> <p><b>Ledipasvir</b> ↔ C<sub>max</sub> 1,01 (0,95, 1,07)</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de MELPAXIR ni de emtricitabina/ rilpivirina/ tenofovir disoproxil fumarato.</p>

	<p>↔ AUC 1,08 (1,02, 1,15) ↔ C<sub>min</sub> 1,16 (1,08, 1,25)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C<sub>max</sub> 1,05 (0,93, 1,20) ↔ AUC 1,10 (1,01, 1,21)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,06 (1,01, 1,11) ↔ AUC 1,15 (1,11, 1,19) ↔ C<sub>min</sub> 1,18 (1,13, 1,24)</p>	
Abacavir/ lamivudina (600 mg/ 300 mg una vez al día)/ ledipasvir (90 mg una vez al día) <sup>e/</sup> sofosbuvir (400 mg una vez al día) <sup>c, d</sup>	<p>Abacavir ↔ C<sub>max</sub> 0,92 (0,87, 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,85, 0,94)</p> <p>Lamivudina ↔ C<sub>max</sub> 0,93 (0,87, 1,00) ↔ AUC 0,94 (0,90, 0,98) ↔ C<sub>min</sub> 1,12 (1,05, 1,20)</p> <p>Ledipasvir ↔ C<sub>max</sub> 1,10 (1,01, 1,19) ↔ AUC 1,18 (1,10, 1,28) ↔ C<sub>min</sub> 1,26 (1,17, 1,36)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C<sub>max</sub> 1,08 (0,85, 1,35) ↔ AUC 1,21 (1,09, 1,35)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,00 (0,94, 1,07) ↔ AUC 1,05 (1,01, 1,09) ↔ C<sub>min</sub> 1,08 (1,01, 1,14)</p>	No es necesario ajustar la dosis de MELPAXIR ni de abacavir/ lamivudina.
<b>FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA PROTEASA DEL VIH</b>		
Atazanavir potenciado con ritonavir (300 mg/ 100 mg una vez al día)/ ledipasvir (90 mg una vez al día) <sup>e/</sup>	<p>Atazanavir ↔ C<sub>max</sub> 1,07 (1,00, 1,15) ↔ AUC 1,33 (1,25, 1,42) ↑ C<sub>min</sub> 1,75 (1,58, 1,93)</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de MELPAXIR ni de atazanavir (potenciado con ritonavir).</p> <p>Para la combinación de tenofovir/emtricitabina + atazanavir/ritonavir, ver más abajo.</p>

<p>sofosbuvir (400 mg una vez al día)<sup>c, d</sup></p>	<p><b>Ledipasvir</b>  ↑ C<sub>max</sub> 1,98 (1,78, 2,20)  ↑ AUC 2,13 (1,89, 2,40)  ↑ C<sub>min</sub> 2,36 (2,08, 2,67)</p> <p><b>Sofosbuvir</b>  ↔ C<sub>max</sub> 0,96 (0,88, 1,05)  ↔ AUC 1,08 (1,02, 1,15)</p> <p><b>GS-331007</b>  ↔ C<sub>max</sub> 1,13 (1,08, 1,19)  ↔ AUC 1,23 (1,18, 1,29)  ↔ C<sub>min</sub> 1,28 (1,21, 1,36)</p>	
<p>Atazanavir potenciado con ritonavir (300 mg/ 100 mg una vez al día) + emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato (200 mg/ 300 mg una vez al día)/ ledipasvir (90 mg una vez al día)<sup>c/</sup> sofosbuvir (400 mg una vez al día)<sup>c, d</sup></p> <p>Administrados simultáneamente<sup>f</sup></p>	<p><b>Atazanavir</b>  ↔ C<sub>max</sub> 1,07 (0,99, 1,14)  ↔ AUC 1,27 (1,18, 1,37)  ↑ C<sub>min</sub> 1,63 (1,45, 1,84)</p> <p><b>Ritonavir</b>  ↔ C<sub>max</sub> 0,86 (0,79, 0,93)  ↔ AUC 0,97 (0,89, 1,05)  ↑ C<sub>min</sub> 1,45 (1,27, 1,64)</p> <p><b>Emtricitabina</b>  ↔ C<sub>max</sub> 0,98 (0,94, 1,02)  ↔ AUC 1,00 (0,97, 1,04)  ↔ C<sub>min</sub> 1,04 (0,96, 1,12)</p> <p><b>Tenofovir</b>  ↑ C<sub>max</sub> 1,47 (1,37, 1,58)  ↔ AUC 1,35 (1,29, 1,42)  ↑ C<sub>min</sub> 1,47 (1,38, 1,57)</p> <p><b>Ledipasvir</b>  ↑ C<sub>max</sub> 1,68 (1,54, 1,84)  ↑ AUC 1,96 (1,74, 2,21)  ↑ C<sub>min</sub> 2,18 (1,91, 2,50)</p> <p><b>Sofosbuvir</b>  ↔ C<sub>max</sub> 1,01 (0,88, 1,15)</p>	<p>Cuando se administró con tenofovir disoproxil fumarato usado conjuntamente con atazanavir/ritonavir, MELPAXIR aumentó la concentración de tenofovir.</p> <p>No se ha establecido la seguridad de tenofovir disoproxil fumarato en el contexto de MELPAXIR y un estimulador farmacocinético (p. ej. ritonavir o cobicistat).</p> <p>La combinación se debe utilizar con precaución y con monitorización renal frecuente, si no se dispone de otras alternativas (ver sección 7.1).</p> <p>Las concentraciones de atazanavir también aumentan, con riesgo de aumento de los niveles de bilirrubina/ictericia. Dicho riesgo es aún mayor si se utiliza ribavirina como parte del tratamiento contra el VHC.</p>

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Recomendación relativa a la administración concomitante con MELPAXIR
	↔ AUC 1,11 (1,02, 1,21)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,17 (1,12, 1,23) ↔ AUC 1,31 (1,25, 1,36) ↑ C <sub>min</sub> 1,42 (1,34, 1,49)	
Darunavir potenciado con ritonavir (800 mg/ 100 mg una vez al día)/ ledipasvir (90 mg una vez al día) <sup>d</sup>	Darunavir ↔ C <sub>max</sub> 1,02 (0,88, 1,19) ↔ AUC 0,96 (0,84, 1,11) ↔ C <sub>min</sub> 0,97 (0,86, 1,10)  Ledipasvir ↑ C <sub>max</sub> 1,45 (1,34, 1,56) ↑ AUC 1,39 (1,28, 1,49) ↑ C <sub>min</sub> 1,39 (1,29, 1,51)	No es necesario ajustar la dosis de MELPAXIR ni de darunavir (potenciado con ritonavir).  Para la combinación de tenofovir/emtricitabina + darunavir/ritonavir, ver más abajo.
Darunavir potenciado con ritonavir (800 mg/ 100 mg una vez al día)/ sofosbuvir (400 mg una vez al día)	Darunavir ↔ C <sub>max</sub> 0,97 (0,94, 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94, 1,00) ↔ C <sub>min</sub> 0,86 (0,78, 0,96)  Sofosbuvir ↑ C <sub>max</sub> 1,45 (1,10, 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12, 1,59)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 0,97 (0,90, 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18, 1,30)	
Darunavir potenciado con ritonavir (800 mg/ 100 mg una vez al día) + emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato (200 mg/ 300 mg una vez al día)/ ledipasvir (90 mg una vez al día) <sup>c/</sup> sofosbuvir (400 mg una vez al día) <sup>c, d</sup>  Administrados simultáneamente <sup>f</sup>	Darunavir ↔ C <sub>max</sub> 1,01 (0,96, 1,06) ↔ AUC 1,04 (0,99, 1,08) ↔ C <sub>min</sub> 1,08 (0,98, 1,20)  Ritonavir ↔ C <sub>max</sub> 1,17 (1,01, 1,35) ↔ AUC 1,25 (1,15, 1,36) ↑ C <sub>min</sub> 1,48 (1,34, 1,63)  Emtricitabina ↔ C <sub>max</sub> 1,02 (0,96, 1,08)	Cuando se administró con darunavir/ritonavir usados conjuntamente con tenofovir disoproxil fumarato, MELPAXIR aumentó la concentración de tenofovir.  No se ha establecido la seguridad de tenofovir disoproxil fumarato en el contexto de MELPAXIR y un estimulador farmacocinético (p. ej. ritonavir o cobicistat).  La combinación se debe utilizar con precaución y con monitorización renal frecuente, si no se dispone de otras alternativas (ver sección 7.1).

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Recomendación relativa a la administración concomitante con MELPAXIR
	<p>↔ AUC 1,04 (1,00, 1,08) ↔ C<sub>min</sub> 1,03 (0,97, 1,10)</p> <p>Tenofovir ↑ C<sub>max</sub> 1,64 (1,54, 1,74) ↑ AUC 1,50 (1,42, 1,59) ↑ C<sub>min</sub> 1,59 (1,49, 1,70)</p> <p>Ledipasvir ↔ C<sub>max</sub> 1,11 (0,99, 1,24) ↔ AUC 1,12 (1,00, 1,25) ↔ C<sub>min</sub> 1,17 (1,04, 1,31)</p> <p>Sofosbuvir ↓ C<sub>max</sub> 0,63 (0,52, 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,65, 0,82)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,10 (1,04, 1,16) ↔ AUC 1,20 (1,16, 1,24) ↔ C<sub>min</sub> 1,26 (1,20, 1,32)</p>	
Lopinavir potenciado con ritonavir + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato	<p>Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↑ Lopinavir ↑ Ritonavir</p> <p>— Emtricitabina ↑ Tenofovir</p> <p>↑ Ledipasvir — Sofosbuvir ↔ GS-331007</p>	<p>Cuando se administra con lopinavir/ritonavir usados conjuntamente con tenofovir disoproxil fumarato, se espera que MELPAXIR aumente la concentración de tenofovir.</p> <p>No se ha establecido la seguridad de tenofovir disoproxil fumarato en el contexto de MELPAXIR y un estimulador farmacocinético (p. ej. ritonavir o cobicistat).</p> <p>La combinación se debe utilizar con precaución y con monitorización renal frecuente, si no se dispone de otras alternativas (ver sección 7.1).</p>
Tipranavir potenciado con ritonavir	<p>Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p> <p>(Inducción de la glucoproteína P)</p>	<p>Se prevé que la administración concomitante de MELPAXIR con tipranavir (potenciado con ritonavir) reduzca las concentraciones de ledipasvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de MELPAXIR. No se recomienda dicha administración concomitante.</p>

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Recomendación relativa a la administración concomitante con MELPAXIR
<b>FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA INTEGRASA</b>		
Raltegravir (400 mg dos veces al día)/ ledipasvir (90 mg una vez al día) <sup>d</sup>	<p>Raltegravir ↓ C<sub>max</sub> 0,82 (0,66, 1,02) ↔ AUC 0,85 (0,70, 1,02) ↑ C<sub>min</sub> 1,15 (0,90, 1,46)</p> <p>Ledipasvir ↔ C<sub>max</sub> 0,92 (0,85, 1,00) ↔ AUC 0,91 (0,84, 1,00) ↔ C<sub>min</sub> 0,89 (0,81, 0,98)</p>	No es necesario ajustar la dosis de MELPAXIR ni de raltegravir.
Raltegravir (400 mg dos veces al día)/ sofosbuvir (400 mg una vez al día) <sup>d</sup>	<p>Raltegravir ↓ C<sub>max</sub> 0,57 (0,44, 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59, 0,91) ↔ C<sub>min</sub> 0,95 (0,81, 1,12)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C<sub>max</sub> 0,87 (0,71, 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82, 1,09)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,09 (0,99, 1,19) ↔ AUC 1,02 (0,97, 1,08)</p>	
Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato (150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg una vez al día)/ ledipasvir (90 mg una vez al día) <sup>c/</sup> sofosbuvir (400 mg una vez al día) <sup>c</sup>	<p>Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> — Emtricitabina ↑ Tenofovir</p> <p><i>Observada:</i> Elvitegravir ↔ C<sub>max</sub> 0,88 (0,82, 0,95) ↔ AUC 1,02 (0,95, 1,09) ↑ C<sub>min</sub> 1,36 (1,23, 1,49)</p> <p>Cobicistat ↔ C<sub>max</sub> 1,25 (1,18, 1,32) ↑ AUC 1,59 (1,49, 1,70) ↑ C<sub>min</sub> 4,25 (3,47, 5,22)</p> <p>Ledipasvir ↑ C<sub>max</sub> 1,63 (1,51, 1,75) ↑ AUC 1,78 (1,64, 1,94)</p>	<p>Cuando se administra con elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato, se espera que MELPAXIR aumente la concentración de tenofovir.</p> <p>No se ha establecido la seguridad de tenofovir disoproxil fumarato en el contexto de MELPAXIR y un estimulador farmacocinético (p. ej. ritonavir o cobicistat).</p> <p>La combinación se debe utilizar con precaución y con monitorización renal frecuente, si no se dispone de otras alternativas (ver sección 7.1).</p>

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Recomendación relativa a la administración concomitante con MELPAXIR
	↑ C <sub>min</sub> 1,91 (1,76, 2,08)  Sofosbuvir ↑ C <sub>max</sub> 1,33 (1,14, 1,56) ↑ AUC 1,36 (1,21, 1,52)  GS-331007 ↑ C <sub>max</sub> 1,33 (1,22, 1,44) ↑ AUC 1,44 (1,41, 1,48) ↑ C <sub>min</sub> 1,53 (1,47, 1,59)	
Dolutegravir	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> — Dolutegravir — Ledipasvir — Sofosbuvir ↔ GS-331007	No es necesario ajustar la dosis.
<b>SUPLEMENTOS A BASE DE PLANTAS</b>		
Hierba de San Juan	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↓ GS-331007  (Inducción de la glucoproteína P)	La administración concomitante de MELPAXIR con hierba de San Juan está contraindicada (ver sección 6).
<b>INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA</b>		
Rosuvastatina <sup>9</sup>	↑ Rosuvastatina  (Inhibición de los transportadores de fármacos P <sub>TAO</sub> y P <sub>RCM</sub> ).	La administración concomitante de MELPAXIR con rosuvastatina puede aumentar significativamente la concentración de rosuvastatina (aumento de varias veces del AUC), lo que se asocia con un incremento del riesgo de miopatía, incluida rhabdomiolisis. La administración concomitante de MELPAXIR con rosuvastatina está contraindicada (ver sección 6).
Pravastatina <sup>9</sup>	↑ Pravastatina	La administración concomitante de MELPAXIR con pravastatina puede aumentar significativamente la concentración de pravastatina, lo que se asocia con un incremento del riesgo de miopatía. Se recomienda el control químico y bioquímico de estos pacientes, que pueden necesitar un ajuste de la dosis (ver sección 7.1).

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Recomendación relativa a la administración concomitante con MELPAXIR
Otras estatinas	<i>Prevista:</i> ↑ Estatinas	No se pueden excluir las interacciones con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Cuando se administran de forma concomitante con MELPAXIR, se debe contemplar la administración de una dosis reducida de estatinas e instituir una vigilancia cuidadosa de las reacciones adversas a las estatinas (ver sección 7.1).
<b>ANALGÉSICOS NARCÓTICOS</b>		
Metadona	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> — Ledipasvir	No es necesario ajustar la dosis de MELPAXIR ni de metadona.
Metadona (Tratamiento de mantenimiento con metadona [30 a 130 mg/día])/ sofosbuvir (400 mg una vez al día) <sup>d</sup>	<p>R-metadona ↔ C<sub>max</sub> 0,99 (0,85, 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85, 1,21) ↔ C<sub>min</sub> 0,94 (0,77, 1,14)</p> <p>S-metadona ↔ C<sub>max</sub> 0,95 (0,79, 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77, 1,17) ↔ C<sub>min</sub> 0,95 (0,74, 1,22)</p> <p>Sofosbuvir ↓ C<sub>max</sub> 0,95 (0,68, 1,33) ↑ AUC 1,30 (1,00, 1,69)</p> <p>GS-331007 ↓ C<sub>max</sub> 0,73 (0,65, 0,83) ↔ AUC 1,04 (0,89, 1,22)</p>	
<b>INMUNOSUPRESORES</b>		
Ciclosporina <sup>g</sup>	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↑ Ledipasvir — Ciclosporina	No es necesario ajustar la dosis de MELPAXIR ni de ciclosporina.
Ciclosporina (600 mg en dosis única)/ sofosbuvir (400 mg en dosis única) <sup>h</sup>	<p>Ciclosporina ↔ C<sub>max</sub> 1,06 (0,94, 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85, 1,14)</p> <p>Sofosbuvir ↑ C<sub>max</sub> 2,54 (1,87, 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26, 6,30)</p>	



Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Recomendación relativa a la administración concomitante con MELPAXIR
	GS-331007 ↓ C <sub>max</sub> 0,60 (0,53, 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90, 1,20)	
Tacrolimús	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> — Ledipasvir	No es necesario ajustar la dosis de MELPAXIR ni de tacrolimús.
Tacrolimús (5 mg en dosis única)/sofosbuvir (400 mg en dosis única) <sup>h</sup>	Tacrolimús ↓ C <sub>max</sub> 0,73 (0,59, 0,90) ↑ AUC 1,09 (0,84, 1,40)  Sofosbuvir ↓ C <sub>max</sub> 0,97 (0,65, 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81, 1,57)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 0,97 (0,83, 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87, 1,13)	
<b>ANTICONCEPTIVOS ORALES</b>		
Norgestimato/etinilestradiol (norgestimato 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinilestradiol 0,025 mg)/ ledipasvir (90 mg una vez al día) <sup>d</sup>	Norelgestromina ↔ C <sub>max</sub> 1,02 (0,89, 1,16) ↔ AUC 1,03 (0,90, 1,18) ↔ C <sub>min</sub> 1,09 (0,91, 1,31)  Norgestrel ↔ C <sub>max</sub> 1,03 (0,87, 1,23) ↔ AUC 0,99 (0,82, 1,20) ↔ C <sub>min</sub> 1,00 (0,81, 1,23)  Etinilestradiol ↑ C <sub>max</sub> 1,40 (1,18, 1,66) ↔ AUC 1,20 (1,04, 1,39) ↔ C <sub>min</sub> 0,98 (0,79, 1,22)	No es necesario ajustar la dosis de los anticonceptivos.
Norgestimato/etinilestradiol (norgestimato 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinilestradiol 0,025 mg)/ sofosbuvir (400 mg una vez al día) <sup>d</sup>	Norelgestromina ↔ C <sub>max</sub> 1,07 (0,94, 1,22) ↔ AUC 1,06 (0,92, 1,21) ↔ C <sub>min</sub> 1,07 (0,89, 1,28)  Norgestrel ↔ C <sub>max</sub> 1,18 (0,99, 1,41)	

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Recomendación relativa a la administración concomitante con MELPAXIR
	↑ AUC 1,19 (0,98, 1,45) ↑ C <sub>min</sub> 1,23 (1,00, 1,51)  Etinilestradiol ↔ C <sub>max</sub> 1,15 (0,97, 1,36) ↔ AUC 1,09 (0,94, 1,26) ↔ C <sub>min</sub> 0,99 (0,80, 1,23)	

- a. Cociente de las medias (IC del 90 %) de la farmacocinética de los medicamentos administrados de forma concomitante con los medicamentos del ensayo solos o combinados. Ausencia de efecto = 1,00.
- b. Todos los ensayos de interacciones se realizaron en voluntarios sanos.
- c. Administrado en forma de MELPAXIR.
- d. Límites de ausencia de interacción farmacocinética del 70-143 %.
- e. Estos son fármacos dentro de una clase donde se pudieron predecir interacciones similares.
- f. La administración escalonada (con 12 horas de intervalo) de atazanavir/ritonavir + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o darunavir/ritonavir + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato y MELPAXIR ofreció resultados similares.
- g. Este estudio se realizó en presencia de otros dos fármacos antivirales de acción directa.
- h. Límite de bioequivalencia/equivalencia del 80-125 %.

### 7.3 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

#### Ledipasvir

En los estudios con ratas y perros, no se identificaron órganos diana en términos de toxicidad con ledipasvir a exposiciones con un AUC aproximadamente 7 veces superior a la exposición humana con la dosis clínica recomendada.

Ledipasvir no fue genotóxico en una batería de pruebas *in vitro* o *in vivo* que incluía pruebas de mutagenicidad bacteriana, pruebas de aberración cromosómica con linfocitos de sangre periférica humana y pruebas de micronúcleos de ratas *in vivo*.

Ledipasvir no fue carcinogénico en un estudio de 6 meses de duración en ratones transgénicos *rash2* con exposiciones de hasta 26 veces superiores a la exposición humana. Se encuentra en marcha un estudio de carcinogenicidad en ratas.

Ledipasvir no produjo efectos adversos sobre el apareamiento y la fertilidad. En las ratas hembra, el número medio de cuerpos lúteos y lugares de implantación presentó una ligera reducción con exposiciones maternas 6 veces superiores a la exposición humana con la dosis clínica recomendada. En el nivel de ausencia de efectos observados, la exposición en términos de AUC a ledipasvir, en machos y hembras, respectivamente, fue unas 7 y 3 veces superior a la exposición humana con la dosis clínica recomendada.

No se observaron efectos teratogénicos en los estudios de toxicidad sobre el desarrollo en ratas y conejos con ledipasvir.

En un estudio pre y postnatal, con una dosis tóxica para la madre, la descendencia de ratas en fase de desarrollo presentó una reducción en las medias de peso corporal y de ganancia de peso corporal en relación con la exposición intrauterina (a través de la administración materna) y durante la lactancia (a través de la leche materna) a una exposición materna 4 veces superior a la exposición humana con la dosis clínica recomendada. No se produjeron efectos sobre la supervivencia, el desarrollo físico y comportamental ni el rendimiento reproductor en la descendencia a exposiciones maternas similares a la exposición humana con la dosis clínica recomendada.

Cuando se administró a ratas lactantes, ledipasvir se detectó en el plasma de sus crías lactantes, probablemente debido a su excreción a través de la leche.

### Sofosbuvir

En los estudios de toxicidad a dosis repetidas en la rata y en el perro, las dosis elevadas de la mezcla diastereomérica 1:1 causaron efectos adversos hepáticos (perro) y cardíacos (rata) y reacciones gastrointestinales (perro). En los estudios en roedores no se pudo detectar la exposición a sofosbuvir, probablemente debido a la elevada actividad de esterasas; no obstante, la exposición al metabolito principal GS-331007 a las dosis que causan efectos adversos fue 16 veces (rata) y 71 veces (perro) más alta que la exposición clínica a 400 mg de sofosbuvir. No se observaron hallazgos hepáticos ni cardíacos en los estudios de toxicidad crónica a exposiciones 5 veces (rata) y 16 veces (perro) más altas que la exposición clínica. No se observaron hallazgos hepáticos ni cardíacos en los estudios de carcinogenicidad de 2 años de duración a exposiciones 17 veces (ratón) y 9 veces (rata) más altas que la exposición clínica.

Sofosbuvir no fue genotóxico en una batería de pruebas *in vitro* o *in vivo* que incluía pruebas de mutagenicidad bacteriana, pruebas de aberración cromosómica con linfocitos de sangre periférica humana y pruebas de micronúcleos murinos *in vivo*.

Los estudios de carcinogenicidad en ratones y ratas no indican ningún potencial carcinogénico de sofosbuvir administrado a dosis de hasta 600 mg/kg/día a ratones y 750 mg/kg/día a ratas. La exposición a GS-331007 en estos estudios fue hasta 17 veces (ratón) y 9 veces (rata) más alta que la exposición clínica a 400 mg de sofosbuvir.

Sofosbuvir no tuvo efectos sobre la viabilidad fetoembrionaria ni la fertilidad en la rata y no fue teratogénico en los estudios de desarrollo en rata y conejo. No se notificaron efectos adversos sobre el comportamiento, la reproducción ni el desarrollo de la descendencia en ratas. En los estudios en conejos, la exposición a sofosbuvir fue 6 veces la exposición clínica esperada. En los estudios en ratas no se pudo determinar la exposición a sofosbuvir, pero los márgenes de exposición basados en el principal metabolito humano fueron aproximadamente 5 veces más altos que la exposición clínica a 400 mg de sofosbuvir.

El material derivado de sofosbuvir se transfirió a través de la placenta en las ratas gestantes y a la leche en las ratas lactantes.

## **7.4 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

## **Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres**

Cuando se utilice MELPAXIR en combinación con ribavirina, se debe actuar con 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 la ribavirina. Las mujeres en edad fértil o sus parejas de sexo masculino deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y el periodo de tiempo tras la finalización del mismo que aparece recomendado en la Información de Prescripción de ribavirina. Consultar la Información de Prescripción de la ribavirina para obtener información adicional.

### **Fertilidad**

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

Si se administra ribavirina de forma concomitante con MELPAXIR, son aplicables las contraindicaciones relativas al uso de ribavirina durante el embarazo y la lactancia (ver también la Información de Prescripción de ribavirina).

### **Embarazo**

No hay datos o estos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de ledipasvir, sofosbuvir o MELPAXIR en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos en términos de toxicidad para la reproducción. No se han observado efectos significativos sobre el desarrollo fetal con ledipasvir o sofosbuvir en ratas y conejos. No obstante, no se han podido estimar por completo los márgenes de exposición alcanzados para sofosbuvir en la rata con respecto a la exposición en los seres humanos a la dosis clínica recomendada (ver sección 7.3).

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de MELPAXIR durante el embarazo.

### **Lactancia**

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

Los datos farmacocinéticos disponibles en animales muestran que ledipasvir y los metabolitos de sofosbuvir se excretan en la leche (ver sección 7.3).

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Por tanto, MELPAXIR no se debe utilizar durante la lactancia.

### **Uso pediátrico**

Ver secciones *Posología y forma de administración* (4) y *Farmacocinética* (3.2.2).

### **Uso geriátrico**

Ver secciones *Posología y forma de administración* (4) y *Farmacocinética* (3.2.2).

### **Insuficiencia renal y insuficiencia hepática**

Ver secciones *Posología y forma de administración* (4) y *Farmacocinética* (3.2.2).

## **8. REACCIONES ADVERSAS**

### Resumen del perfil de seguridad

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

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

En los ensayos clínicos, la fatiga y la cefalea fueron más frecuentes en los pacientes tratados con ledipasvir/sofosbuvir en comparación con placebo. Cuando ledipasvir/sofosbuvir se estudió junto con ribavirina, las reacciones adversas más frecuentes del tratamiento combinado de ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina concordaron con el perfil de seguridad conocido de la ribavirina, sin un aumento de la frecuencia ni de la gravedad de las reacciones adversas previstas.

Se han identificado las siguientes reacciones adversas con MELPAXIR (Tabla 7). Las reacciones adversas se incluyen a continuación según el sistema de clasificación de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen del siguiente modo: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) o muy raras ( $< 1/10.000$ ).

**Tabla 7: Reacciones adversas medicamentosas identificadas con MELPAXIR**

<b>Frecuencia</b>	<b>Reacción adversa medicamentosa</b>
<i>Trastornos del sistema nervioso:</i>	

Muy frecuentes	Cefalea
<i>Trastornos generales:</i>	
Muy frecuentes	Fatiga

Pacientes con cirrosis descompensada y/o que están a la espera de un trasplante hepático o después de un trasplante hepático

Se evaluó el perfil de seguridad de ledipasvir/sofosbuvir con ribavirina durante 12 o 24 semanas en pacientes con hepatopatía descompensada y/o después de un trasplante hepático en un ensayo abierto (SOLAR-1). No se detectaron reacciones adversas medicamentosas nuevas en los pacientes con cirrosis descompensada y/o después de un trasplante hepático que recibieron ledipasvir/sofosbuvir con ribavirina.

Aunque se produjeron acontecimientos adversos, incluidos acontecimientos adversos graves, con mayor frecuencia en este ensayo que en los ensayos en los que se excluyó a los pacientes descompensados y/o después de un trasplante hepático, los acontecimientos adversos observados fueron los esperados como secuelas clínicas de una hepatopatía avanzada y/o un trasplante hepático o fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido de la ribavirina (ver sección 8 para información detallada sobre este estudio).

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

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

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de MELPAXIR en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

*Arritmias cardíacas*

Se han observado casos de bradicardia severa y bloqueo cardiaco cuando MELPAXIR se utiliza con amiodarona, con o sin otros fármacos antiarrítmicos (ver secciones 7.1 y 7.2).

Comunicación de reacciones adversas

Si experimenta cualquier reacción adversa, consulte a su médico, incluso si se trata de reacciones adversas que no aparecen en este prospecto.

**9. SOBREDOSIS**

Las dosis más altas documentadas de ledipasvir y sofosbuvir fueron de 120 mg dos veces al día durante 10 días y una dosis única de 1.200 mg, respectivamente. En estos



ensayos con voluntarios sanos, no se observaron efectos adversos con estas dosis y las reacciones adversas fueron similares en frecuencia y gravedad a las notificadas en los grupos de tratamiento con placebo. Se desconocen los efectos de dosis más altas.

No se dispone de un antídoto específico para la sobredosis de MELPAXIR. En caso de sobredosis, se debe vigilar al paciente por si hay evidencia de toxicidad. El tratamiento de la sobredosis de MELPAXIR consiste en medidas generales de apoyo, incluida la vigilancia de las constantes vitales, así como la observación del estado clínico del paciente. Es poco probable que la hemodiálisis produzca una eliminación significativa de ledipasvir, ya que este medicamento se une en gran medida a las proteínas plasmáticas. La hemodiálisis puede eliminar eficazmente el principal metabolito circulante de sofosbuvir, GS-331007, con una tasa de extracción del 53 %.

*“Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:*

**HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247.**

**HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.**

**Opcionalmente otros centros de Intoxicaciones”.**

## **10. PRESENTACIONES**

MELPAXIR se presenta en envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

## **CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

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.

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

**“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.”**

**“MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”**

Elaborado en: Donato Zurlo, Virgilio 844, Buenos Aires.

Comercializado por: Laboratorios Aspen, Remedios 3439, C1407HJC CABA.

Directora Técnica: Lorena Durante Farmacéutica. Matrícula 13.291

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud



Certificado N°XX.XXX

Fecha de última revisión: XXXX



DURANTE Lorena Natalia  
CUIL 27225819705



JUAREZ Miriam Patricia  
CUIL 27144337595



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

**MELPAXIR**  
**SOFOSBUVIR 400,00 MG**  
**LEDIPASVIR 90,00 MG**  
**(EQUIVALENTE A 95,88 MG DE LEDIPASVIR MONOACETONA)**  
**COMPRIMIDOS RECUBIERTOS VÍA ORAL**

Venta bajo receta Archivada  
Industria Argentina

**COMPOSICION**

Cada comprimido recubierto de MELPAXIR contiene:

Materia prima	mg
Sofosbuvir	400,00
Ledipasvir (Equivalente a 95,88 mg de Ledipasvir monoacetona)	90,00
Copovidona	90,00
Lactosa monohidrato	165,00
Celulosa microcristalina	180,00
Croscarmelosa sódica	50,00
Dióxido de silicio coloidal	10,00
Estearato de magnesio	15,00
Alcohol polivinílico*	9,12
Dióxido de titanio*	5,47
Polietilenglicol*	4,56
Talco*	3,42
Óxido de hierro amarillo*	0,23

(\*) Componentes de la cubierta

**CONTENIDO**

28 comprimidos recubiertos

**CONSERVACION**

Conservar este medicamento su envase original a temperatura ambiente inferior a 30°C.

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción médica No puede repetirse sin una nueva receta.

"Ante cualquier duda consulte a su médico"

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL**  
**SALUD CERTIFICADO N°.....**  
**LABORATORIO ASPEN SA**

Remedios 3439/43 (C1407AJC) Dirección Autónoma de Buenos Aires, Argentina  
Dirección Técnica Lorena Natalia Juárez Miram Patricia  
Elaborado en: Laprida 43 (C1870) Avellaneda, Buenos Aires, Argentina

LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932



DURANTE Lorena Natalia  
CUIL 27225819705

Lote:



Vencimiento:

23 de marzo de 2022

**DISPOSICIÓN N° 2158****CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)****CERTIFICADO N° 59622****TROQUELES****EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000305-18-5****Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica****Troquel**

SOFOSBUVIR 400 mg - LEDIPASVIR 90 mg COMO LEDIPASVIR ACETONA 95,88 mg -  
COMPRIMIDO RECUBIERTO

669397



SIERRAS Roberto Daniel  
CUIL 20182858685

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1087AAI), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 1



Buenos Aires, 23 DE MARZO DE 2022.-

## DISPOSICIÓN N° 2158

### ANEXO

# CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) CERTIFICADO N° 59622

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

#### 1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIOS ASPEN SA

N° de Legajo de la empresa: 6903

#### 2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: MELPAXIR

Nombre Genérico (IFA/s): SOFOSBUVIR - LEDIPASVIR

Concentración: 400 mg - 90 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
--

SOFOSBUVIR 400 mg - LEDIPASVIR 90 mg COMO LEDIPASVIR ACETONA 95,88 mg
---

<b>Excipiente (s)</b>
-----------------------

COPOVIDONA 90 mg NÚCLEO 1
LACTOSA MONOHIDRATO 165 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 180 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 50 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 10 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 15 mg NÚCLEO 1
ALCOHOL POLIVINILICO 9,12 mg CUBIERTA 1
DIOXIDO DE TITANIO 5,47 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 4,56 mg CUBIERTA 1
TALCO 3,42 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 0,23 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO PEAD BLANCO CON DESECANTE

Contenido por envase primario: 1 FRASCO CONTENIENDO 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: CAJA CONTENIENDO 1 FRASCO CON 28 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 28

Período de vida útil: 36 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: J05AP51

Acción terapéutica: Antiviral de acción directa

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: MELPAXIR está indicado para el tratamiento de la hepatitis C crónica (HCC) en adultos y en adolescentes entre 12 y 18 años de edad.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO ZURLO & CIA SRL	6919/12	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
DONATO ZURLO & CIA SRL	6919/12	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

##### c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



DONATO ZURLO & CIA SRL	6919/12	VIRGILIO 844/56	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS ASPEN S.A.	DI-2019-4751-APN-ANMAT#MSYDS	REMEDIOS 3439/43	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2000-000305-18-5



LIMERES Manuel Rodolfo  
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

**Sede Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA