

## INTERACCIONS FARMACOLÒGIQUES DELS NOUS ANTIVIRALS PER A L'HEPATITIS C

### Mercè Ardèvol Aragonès<sup>1</sup> i Ramon Planas Vilà<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Farmacèutica adjunta. Servei de Farmàcia

<sup>2</sup>Cap de Servei de Digestiu

<sup>2</sup>Unitat d'Hepatologia, CIBERedh

Servei de l'Aparell Digestiu  
Hospital Germans Trias i Pujol (Badalona)

### Resum

La disponibilitat dels nous antivirals d'acció directa (AAD) s'ha acompanyat de millores substancials en l'eficàcia, duració del tractament i reducció de la toxicitat en comparació amb les teràpies anteriors, basades en interferó pegilat i ribavirina. Amb els nous AAD i lliures d'interferó pegilat, les taxes de curació amb RVS > 95% són assolibles en tots els genotips del VHC, amb independència de la presència o no de cirrosi. Un dels problemes més importants en el maneig dels pacients tractats amb els nous AAD és el risc potencial d'interaccions que es produeix amb molta freqüència i que pot donar lloc a un augment de toxicitat o a una disminució de l'eficàcia clínica, i que ha de ser considerat abans, durant i després de la iniciació del tractament. En aquest butlletí es revisen les interaccions farmacològiques més rellevants.

**Paraules clau:** Hepatitis C, antivirals d'acció directa, interaccions

### Introducció

S'estima que a nivell mundial hi ha aproximadament 160 milions de persones infectades pel virus de l'hepatitis C (VHC) de forma crònica (HCC),<sup>1</sup> de 500.000 a 800.000 a Espanya<sup>2</sup> i la majoria desconeixen que estan infectades. Les principals guies de tractament de l'HCC<sup>3,4,5</sup> consideren que tots els pacients amb

infecció crònica per VHC han de ser considerats per rebre teràpia antiviral. El risc de morbiditat i mortalitat relacionat amb VHC es redueix notablement en els pacients que aconsegueixen una resposta virològica sostinguda (RVS) amb la teràpia antiviral.<sup>6</sup>

Aquesta situació, juntament amb la presència de comorbiditats associades, pot incrementar la probabilitat de desenvolupar algun problema relacionat amb la medicació (PRM), falta d'adherència, efectes adversos, interaccions, etc.<sup>7</sup>

En aquest article es revisen les principals dades disponibles sobre les interaccions farmacològiques dels diferents agents antivirals d'acció directa (AAD) i es ressalten les interaccions clínicament més rellevants, per tal de facilitar al personal sanitari encarregat del tractament del VHC la millor optimització d'aquest tractament.

La disponibilitat dels nous antivirals d'acció directa (AAD) dirigits a diferents dianes en el cicle de replicació del VHC s'ha acompanyat de millores substancials en l'eficàcia, duració del tractament i reducció de la toxicitat en comparació amb les teràpies anteriors, basades en interferó pegilat i ribavirina, que comportaven un tractament de 24, 48 o 72 setmanes amb molts efectes secundaris com anèmia, toxicitat dermatològica i unes RVS del 40-50% i del 70-75% amb els primers AAD (boceprevir i telaprevir).

Amb els nous AAD i lliures d'interferó pegilat, les taxes de curació amb RVS > 95% són assolibles en tots els genotips del VHC i amb independència de la presència o no de cirrosi. Un dels problemes més importants en el maneig dels pacients tractats amb els nous AAD és el risc potencial d'interaccions que es produeix amb molta freqüència i que pot donar lloc a un augment de toxicitat o a una disminució de l'eficàcia clínica, i que ha de ser considerat abans, durant i després de la iniciació del tractament.<sup>8,9</sup> En un estudi de Lauffenburger<sup>10</sup> realitzat en 261 paci-

ents amb hepatitis crònica C, candidats a ser tractats amb AAD, es va observar que la mitjana de fàrmacs que prenién els malats era de 2 medicaments (límits: 0-15), i que tan sols un 20% dels pacients no prenia cap medicació.

Les interaccions més importants relacionades amb aquests medicaments són les farmacocinètiques, principalment per participació de l'enzim citocrom P450 (CYP450) i de la glicoproteïna P (P-gp).

Les interaccions en el metabolisme dels fàrmacs són també comunes. L'enzim CYP450, en particular el citocrom P3A4 (CYP3A4), és responsable de l'oxidació de molts fàrmacs. L'administració d'inhibidors, inductors i/o substrats d'aquest sistema d'enzims pot donar lloc a canvis clínicament rellevants en les concentracions dels fàrmacs.<sup>11</sup> Principis d'inducció i d'inhibició similars s'apliquen a altres enzims que metabolitzen els fàrmacs. Les interaccions amb la P-gp i la proteïna de resistència del càncer de mama (BCRP), les proteïnes de transport actiu també tenen el potencial d'afectar la biodisponibilitat del fàrmac per qualsevol augment de l'eliminació o la disminució de l'absorció cel·lular.<sup>12,13</sup>

## INTERACCIONS CLÍNICAMENT SIGNIFICATIVES

### **Olysio®**, simeprevir (SMV). Inhibidor de la proteasa<sup>14</sup>

No es recomana l'administració concomitant de simeprevir amb substàncies que moderadament o potencialment indueixen o inhibeixen el citocrom P450 3A (CYP3A4), ja que pot originar una exposició a simeprevir notablement inferior o superior, respectivament.

L'enzim principal que intervé en la biotransformació de simeprevir és CYP3A4 i pot ocórrer que altres medicaments indueixin efectes clínicament rellevants sobre la farmacocinètica de simeprevir a través del CYP3A4. L'administració concomitant de simeprevir amb inhibidors moderats o potents de CYP3A4 pot augmentar significativament l'exposició plasmàtica a simeprevir, mentre que l'administració concomitant amb inductors moderats o potents de CYP3A4 pot reduir significativament l'exposició plasmàtica a simeprevir i dur a una pèrdua d'eficàcia. Per tant, no es recomana la seva administració juntament amb inhibidors o inductors moderats o potents de CYP3A4. L'absorció hepàtica de simeprevir està intervinguda per OATP1B1/3. Els inhibidors d'OATP1B1/3, com gemfibrozil, poden donar lloc a augments en les concentracions de simeprevir al plasma.

Simeprevir no té efecte sobre CYP2C9, CYP2C19 o CYP2D6 in vivo. Simeprevir inhibeix els transportadors OATP1B1/3, Gp-P i BCRP. La seva administra-

ció, juntament amb medicaments que són substrats dels transportadors OATP1B1/3, P-gp i BCRP, pot generar un augment de les concentracions plasmàtiques d'aquests medicaments.

Simeprevir es metabolitza al fetge. Experiments in vitro amb microsomes hepàtics humans van indicar que simeprevir pateix principalment metabolisme oxidatiu per al sistema CYP3A4 hepàtic. No es pot descartar la participació de CYP2C8 i CYP2C19.

### **Sovaldi®**, sofosbuvir (SOF). Inhibidor de la polimerasa del VHC<sup>15</sup>

Sofosbuvir és un inductor potent de la P-gp i BCRP i està contraindicat amb medicaments que són inductors potents de la P-gp a l'intestí (rifampicina, rifabutina, herba de Sant Joan, carbamazepina, fenobarbital i fenitoïna). L'administració concomitant redueix significativament les concentracions plasmàtiques de sofosbuvir i pot provocar una disminució de la seva eficàcia.

L'eliminació és fonamentalment renal i no té cap activitat sobre el CYP450, la qual cosa redueix la seva probabilitat de presentar interaccions farmacocinètiques amb altres fàrmacs.

La via d'activació metabòlica intracel·lular de sofosbuvir està intervinguda per vies de fosforilació de nucleòtids i hidrolases, generalment de baixa afinitat i alta capacitat, que és improbable que resultin afectades pels medicaments concomitants.

### **Daklinza®**, daclatasvir (DCV). Inhibidor de l'NS5A<sup>16</sup>

Daclatasvir és un substrat del CYP3A4, la P-gp i del transportador de cations orgànics (OCT) 1. Els inductors potents o moderats del CYP3A4 i de la P-gp poden reduir els nivells plasmàtics i l'efecte terapèutic de daclatasvir. L'administració conjunta amb inductors potents del CYP3A4 i de la P-gp està contraindicada, mentre que es recomana ajustar la dosi de daclatasvir quan s'administra de forma conjunta amb inductors moderats del CYP3A4 o de la gp-P. Els inhibidors potents del CYP3A4 poden augmentar els nivells plasmàtics de daclatasvir. Es recomana ajustar la dosi quan s'administri de forma conjunta amb inhibidors potents del CYP3A4. És probable que l'administració conjunta de medicaments que inhibeixen l'activitat de la P-gp o de l'OCT1 tingui un efecte limitat sobre l'exposició a daclatasvir.

Daclatasvir és un inhibidor de la P-gp, del polipèptid transportador d'anions orgànics (OATP) 1B1, OCT1 i de la BCRP. L'administració de daclatasvir podria augmentar l'exposició sistèmica a medicaments que són substrats de P-gp, OATP1B1, OCT1 o BCRP, la qual cosa podria augmentar o perllongar el seu efec-

te terapèutic i les seves reaccions adverses. S'ha de tenir precaució si el medicament té un marge terapèutic estret. Daclatasvir és un inductor molt feble del CYP3A4 i va produir una disminució del 13% en l'exposició a midazolam. No obstant això, com és un efecte limitat, no cal ajustar la dosi dels substrats del CYP3A4 administrats concomitantment.

### **Harvoni<sup>®</sup>, ledipasvir / sofosbuvir (LED / SOF). Ledipasvir, inhibidor d'NS5A<sup>17</sup>**

Ledipasvir és un inhibidor in vitro del transportador de fàrmacs P-gp i BCRP, i pot augmentar l'absorció intestinal dels substrats d'aquests transportadors administrats de forma concomitant. Les dades in vitro indiquen que ledipasvir pot ser un inductor dèbil d'enzims metabolitzats com CYP3A4, CYP2C i UGT1A1. Els compostos que són substrats d'aquests enzims poden tenir unes concentracions plasmàtiques menors quan s'administren de forma concomitant amb ledipasvir / sofosbuvir. In vitro, ledipasvir inhibeix el CYP3A4 i l'UGT1A1 intestinal. Els medicaments que tenen un interval terapèutic estret i que són metabolitzats per aquests isoenzims s'han d'utilitzar amb precaució i vigilar amb cura.

Els medicaments que són inductors potents de la P-gp (rifampicina, rifabutina, herba de Sant Joan, carbamazepina, fenobarbital i fenitoïna) poden reduir significativament les concentracions plasmàtiques de ledipasvir / sofosbuvir, amb la consegüent disminució del seu efecte terapèutic, pel qual estan contraindicats. Els medicaments que són inductors moderats de la P-gp a l'intestí (per exemple, oxcarbazepina) poden reduir les concentracions plasmàtiques de ledipasvir / sofosbuvir, amb la consegüent disminució del seu efecte terapèutic. No es recomana l'administració concomitant d'aquests medicaments amb Harvoni<sup>®</sup>. L'administració concomitant amb medicaments que inhibeixen la P-gp o BCRP pot augmentar les concentracions plasmàtiques de ledipasvir i sofosbuvir sense incrementar les de GS-331.007. Harvoni<sup>®</sup> es pot administrar de forma concomitant amb els inhibidors de la P-gp o de la BCRP. No es preveuen interaccions medicamentoses clínicament significatives amb ledipasvir / sofosbuvir intervingudes per enzims del CYP450 o UGT1A1.

### **Viekirax<sup>®</sup>, paritaprevir / RTV + ombitasvir (2AAD).<sup>18</sup> Inhibidor de la proteasa + inhibidor d'NS5A. Exviera<sup>®</sup>, dasabuvir (1AAD).<sup>19</sup> Inhibidor de la proteasa no nucleòtid (3AAD)**

L'administració conjunta de Viekirax<sup>®</sup> amb dasabuvir o sense, amb medicaments que són inductors enzimàtics moderats o potents, pot causar un descens de les concentracions plasmàtiques d'ombitasvir, paritaprevir i ritonavir, i reduir el seu efecte terapèutic. Ritonavir és un inhibidor potent de CYP3A. L'administració conjunta de Viekirax<sup>®</sup>, amb dasabuvir o sense,

amb medicaments metabolitzats principalment per CYP3A, podria produir un augment de la concentració plasmàtica d'aquests fàrmacs. Els medicaments que depenen en gran mesura de CYP3A per a la seva eliminació estan contraindicats, els nivells elevats al plasma s'associen amb reaccions adverses greus.

Els substrats de CYP3A avaluats en estudis d'interaccions de medicaments que poden requerir un ajust de dosi i/o monitoratge clínic inclouen: ciclosporina, tacrolimus, amlodipina, rilpivirina i alprazolam. Exemples d'altres substrats de CYP3A4 que poden requerir ajust de dosi i/o monitoratge clínic inclouen els antagonistes del calci (per exemple, nifedipina) i trazodona. Encara que la buprenorfina i el zolpidem també són metabolitzats per CYP3A, estudis d'interacció de medicaments indiquen que no cal cap ajust de dosi en administrar de manera conjunta aquests medicaments amb Viekirax<sup>®</sup>, amb dasabuvir o sense.

Paritaprevir és un inhibidor dels transportadors de captació hepàtica OATP1B1 i OATP1B3, i paritaprevir i ritonavir són inhibidors d'OATP2B1. Ritonavir és un inhibidor in vitro d'OCT1, però es desconeix la seva rellevància clínic. L'administració concomitant de Viekirax<sup>®</sup> amb dasabuvir o sense, amb medicaments que són substrats d'OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1 o OCT1, pot incrementar les concentracions plasmàtiques d'aquests substrats de transport, i pot ser necessari ajustar la dosi i/o monitoratge clínic. Aquests medicaments inclouen algunes estatines, repaglinida i antagonistes dels receptors d'angiotensina II.

**Medicaments que inhibeixen CYP3A4.** L'administració concomitant de Viekirax<sup>®</sup> i dasabuvir amb inhibidors potents de CYP3A pot augmentar la concentració de paritaprevir.

**Inductors enzimàtics.** Cal esperar que l'administració concomitant de Viekirax<sup>®</sup> i dasabuvir amb fàrmacs inductors enzimàtics potents i moderats de CYP3A4 faci disminuir les concentracions plasmàtiques d'ombitasvir, paritaprevir, ritonavir i dasabuvir, i redueixi el seu efecte terapèutic.

**Medicaments que inhibeixen CYP3A4 i proteïnes de transport.** Paritaprevir s'elimina a través del metabolisme mediat per CYP3A4 i de l'excreció biliar (substrat de transportadors hepàtics OATP1B1, P-gp i BCRP). Es recomana precaució si s'administra de forma conjunta Viekirax<sup>®</sup> amb medicaments que són tant inhibidors moderats de CYP3A4 com inhibidors de diversos transportadors (P-gp, BCRP i/o OATP1B1 / OATP1B3). Aquests medicaments poden incrementar de forma clínicament rellevant les exposicions de paritaprevir (per exemple, ritonavir amb atazanavir, eritromicina, diltiazem o verapamil).

**Medicaments que inhibeixen les proteïnes de transport.** Els inhibidors potents de P-gp, BCRP, OATP1B1 i/o OATP1B3 tenen la capacitat d'incrementar

l'exposició a paritaprevir. No cal esperar que la inhibició d'aquests transportadors incrementi de forma clínicament rellevant l'exposició d'ombitasvir i dasabuvir.

**Epclusa<sup>®</sup>, velpatasvir / sofosbuvir (VEL / SOF). Velpatasvir és un inhibidor de la proteïna NS5A<sup>20</sup>**

Velpatasvir és un inhibidor del transportador de fàrmacs P-gp, BCRP i del polipèptid transportador d'anions orgànics (PTAO) 1B1 i PTAO1B3. L'administració concomitant d'Epclusa<sup>®</sup> amb medicaments que són substrats d'aquests transportadors pot augmentar l'exposició a aquests medicaments. Exemples d'interaccions amb substrats sensibles de la P-gp (digoxina), PRCM (rosuvastatina) i PTAO (pravastatina).

Els medicaments que són inductors moderats de la P-gp o del CYP (per exemple, oxcarbazepina, modafinil o efavirenz) poden reduir les concentracions plasmàtiques de sofosbuvir o velpatasvir, amb la consegüent disminució de l'efecte terapèutic d'Epclusa<sup>®</sup>, i no es recomana l'administració concomitant d'aquests medicaments.

Sofosbuvir i velpatasvir són substrats dels transportadors de fàrmacs P-gp i BCRP, mentre que GS-331.007 no ho és. Velpatasvir també és substrat del transportador de fàrmacs PTAO1B. Els medicaments que són inductors potents de la P-gp o del CYP2B6, CYP2C8 o CYP3A4 (per exemple, rifampicina, rifabutina, herba de Sant Joan, carbamazepina, fenobarbital i fenitoïna) poden reduir les concentracions plasmàtiques de sofosbuvir o velpatasvir, amb la consegüent disminució de l'efecte terapèutic d'Epclusa<sup>®</sup>. Està contraindicat l'ús concomitant d'aquests medicaments.

L'administració concomitant amb medicaments que inhibeixen la P-gp o la BCRP pot augmentar les concentracions plasmàtiques de sofosbuvir o velpatasvir. Els medicaments que inhibeixen la PTAO, CYP2B6, CYP2C8 o CYP3A4 poden augmentar la concentració plasmàtica de velpatasvir. No es preveuen interaccions medicamentoses clínicament significatives amb Epclusa<sup>®</sup> intervingudes per inhibidors de la P-gp, PRCM, PTAO o CYP450. Epclusa<sup>®</sup> es pot administrar de forma concomitant amb els inhibidors de la P-gp, BCRP, PTAO i CYP.

**Zepatier<sup>®</sup>, elbasvir / grazoprevir (EBR / GZR). Inhibidor de l'SN5A / inhibidor de la proteasa<sup>21</sup>**

Grazoprevir és un substrat dels transportadors de medicaments OATP1B i, per això, està contraindicada l'administració simultània de Zepatier<sup>®</sup> amb fàrmacs que inhibeixen els transportadors OATP1A, ja que pot produir un augment significatiu de la concentració plasmàtica de grazoprevir.

Elbasvir i grazoprevir són substrats de CYP3A i de P-gp. Està contraindicada l'administració simultània d'inductors de CYP3A o de P-gp amb Zepatier<sup>®</sup>, ja que pot disminuir les concentracions plasmàtiques d'elbasvir i grazoprevir, la qual cosa pot produir una reducció del seu efecte terapèutic.

No es recomana l'administració simultània de Zepatier<sup>®</sup> amb inhibidors potents de CYP3A, ja que augmenten les concentracions plasmàtiques d'elbasvir i grazoprevir. És d'esperar que l'efecte de l'administració simultània de Zepatier<sup>®</sup> amb inhibidors de P-gp en les seves concentracions plasmàtiques sigui mínim.

No es pot excloure la possibilitat que grazoprevir sigui un substrat de la BCRP. Elbasvir i grazoprevir són inhibidors del transportador BCRP a la zona intestinal en humans i poden incrementar-se les concentracions plasmàtiques dels substrats de BCRP administrades de forma simultània.

Elbasvir no és un inhibidor de CYP3A in vitro i grazoprevir és un inhibidor dèbil de CYP3A en humans. No és necessari ajustar dosis dels substrats de CYP3A quan s'administren junt amb Zepatier<sup>®</sup>.

Està contraindicada l'administració simultània amb inhibidors del polipèptid 1B transportador d'anions orgànics (OATP1B), com ara rifampicina, atazanavir, darunavir, lopinavir, saquinavir, tipranavir, cobicistat o ciclosporina, ja que poden incrementar significativament les concentracions plasmàtiques de grazoprevir.

L'administració simultània amb inductors del citocrom P450 3A (CYP3A) o de la P-gp, com efavirenz, fenitoïna, carbamazepina, bosentan, etravirina, modafinil o l'herba de Sant Joan estan contraindicats, ja que poden disminuir significativament les concentracions plasmàtiques d'elbasvir i grazoprevir, i pot produir una disminució del seu efecte terapèutic.

No es recomana l'administració simultània de Zepatier<sup>®</sup> i inhibidors potents de CYP3A, ja que augmenten les concentracions plasmàtiques d'elbasvir i grazoprevir.

## PACIENTS EN TRACTAMENT PEL VIH

Les interaccions medicamentoses entre els fàrmacs AAD usats per al tractament de l'hepatitis C i els fàrmacs antiretrovirals usats per al tractament de la infecció pel VIH són freqüents, ja que molts d'aquests medicaments són metabolitzats pel sistema del CYP450 hepàtic i/o són substrats de diferents transportadors de fàrmacs (P-gp, BCRP, OATP, etc.).<sup>22, 23</sup> Alguns antiretrovirals poden alterar la farmacocinètica dels AAD del VHC, ja sigui mitjançant la inducció (efavirenz) o la inhibició (ritonavir, cobicistat) d'aquests enzims i transportadors. Com a resultat, poden produir-se canvis en les concentracions dels AAD del VHC que, en ocasions, poden ser clínicament rellevants. D'altra banda, aquestes interaccions poden ser recíproques. Alguns AAD del VHC (daclatasvir, ledipasvir i paritaprevir / ritonavir) també poden modificar les concentracions d'alguns antiretrovirals.

## RECOMANACIONS

A més del tractament antiretroviral, és important tenir en compte que els pacients monoïnfectats o coïnfectats pel VHC i el VIH freqüentment prenen altres medicaments per les seves comorbiditats a banda dels fàrmacs antiretrovirals, que també es poden veure implicats en interaccions medicamentoses amb els AAD del VHC.

No hi ha cap AAD lliure d'interaccions i encara que aquests medicaments es prescriuen i es controlen als hospitals, els professionals mèdics i farmacèutics que atenen els pacients tractats amb aquests medicaments d'altres àmbits han de conèixer les principals interaccions per tal d'evitar-les, ajustar les dosis dels medicaments que prenen habitualment o monitorar el pacient.

Per tal de minimitzar el risc d'interaccions medicamentoses en els pacients que van a rebre tractament amb AAD del VHC, és convenient registrar tota la medicació que rep el pacient i consultar fonts bibliogràfiques o recursos electrònics que ens permetin utilitzar combinacions de medicaments segures i lliures d'interaccions, o bé poder efectuar els ajustos de dosi pertinents quan això sigui necessari i donar recomanacions als pacients.

En general, sofosbuvir i ledipasvir presenten menys interaccions que els altres AAD. En el cas d'haver de prescriure un medicament addicional al tractament antiviral, es recomana consultar les taules d'interaccions com la que figura a la taula del final d'aquesta revisió.<sup>24,25,26</sup> Especialment, s'ha d'anar en compte en la prescripció d'antiretrovirals, immunosupressors,<sup>27</sup> estatines, inhibidors de la bomba de protons, psicòtrops, digoxina, tiroxina, blocadors dels canals del calci, antibiòtics, tuberculostàtics i opioides. En una revisió<sup>28</sup> de pràctica clínica real, es van estudiar les interaccions potencials sobre 261 pacients utilitzant la base de dades de hep-druginteractions<sup>24</sup>, l'associació sofosbuvir / ribavirina va presentar el risc més baix d'interaccions (9,6%), mentre que en l'associació ombitasvir / paritaprevir / ritonavir + dasabuvir les interaccions es van presentar en un 66,3% de pacients.

## INTERACCIONS FARMACOLÒGIQUES MÉS FREQUENTS DELS ADD PER GRUPS TERAPÈUTICS

Contraindicat amb l'AAD corresponent
Interacció amb AAD, pot necessitar ajust de dosi, canvi i/o monitoratge
No s'espera una interacció clínicament significativa

Antiretrovirals	SMV	DCV	SOF	LED / SOF	3AAD	EBR / GZR	VEL / SOF
Atazanavir / RTV	Contraindicat <sup>a</sup>	Daclatasvir 30 mg QD	No necessita ajust <sup>a</sup>	No necessita ajust <sup>b</sup>	ATV 300 mg QD sense RTV <sup>i</sup>	Contraindicat	No necessita ajust
Darunavir / ritonavir	Contraindicat	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust <sup>a</sup>	DRV 800 mg QD sense RTV <sup>ii</sup>	Contraindicat	No necessita ajust
Lopinavir / ritonavir	Contraindicat <sup>a</sup>	No necessita ajust	No necessita ajust <sup>a</sup>	No necessita ajust <sup>a,b</sup>	Contraindicat	Contraindicat	No necessita ajust
Efavirenz	Contraindicat	Daclatasvir 90 mg QD	No necessita ajust	No necessita ajust <sup>c</sup>	Contraindicat	Contraindicat	Contraindicat
Etravirina	Contraindicat <sup>a</sup>	Contraindicat <sup>a</sup>	No necessita ajust <sup>a</sup>	No necessita ajust <sup>d</sup>	Contraindicat <sup>a</sup>	Contraindicat	Contraindicat
Rilpivirina	No necessita ajust	No necessita ajust <sup>a</sup>	No necessita ajust	No necessita ajust <sup>a</sup>	Considerar alternatives <sup>h</sup>	No necessita ajust	No necessita ajust
Raltegravir	No necessita ajust	No necessita ajust <sup>a</sup>	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust
Dolutegravir	No necessita ajust	No necessita ajust <sup>i</sup>	No necessita ajust <sup>i</sup>	No necessita ajust	No necessita ajust <sup>i</sup>	No necessita ajust	No necessita ajust
Elvitegravir / cobicistat	Contraindicat	Daclatasvir 30 mg QD	No necessita ajust <sup>a</sup>	Considerar alternatives <sup>e,e</sup>	Contraindicat <sup>a</sup>	Contraindicat	No necessita ajust
Maraviroc	No necessita ajust <sup>a</sup>	No necessita ajust <sup>a</sup>	No necessita ajust <sup>a</sup>	No necessita ajust <sup>a</sup>	Contraindicat <sup>i</sup>	No necessita ajust	No necessita ajust
Tenofovir	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	Monitorar toxicitat renal <sup>o</sup>	No necessita ajust	No necessita ajust	Monitorar toxicitat renal <sup>o</sup>

- a) Absència de dades específiques sobre aquesta interacció. Recomanació basada en dades teòriques.
- b) L'AUC de tenofovir va augmentar significativament quan es va administrar amb ledipasvir / sofosbuvir. Les concentracions de tenofovir van ser especialment elevades quan es va administrar amb atazanavir / ritonavir o amb darunavir / ritonavir. S'aconsella monitorar freqüentment la funció renal (filtrat glomerular i paràmetres de dany tubular) en pacients que rebin tenofovir i ledipasvir / sofosbuvir. Aquesta associació s'ha d'evitar en pacients amb filtrat glomerular estimat < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.
- c) L'exposició a ledipasvir s'ha de disminuir un 40% en presència d'efavirenz. No obstant això, la magnitud d'aquesta interacció no es considera clínicament rellevant i no necessita de cap ajust de dosi.
- d) La interacció entre etravirina i ledipasvir / sofosbuvir no ha estat estudiada. Etravirina pot induir alguns transportadors (BCRP), la qual cosa podria resultar un descens de les concentracions de ledipasvir.
- e) La interacció entre elvitegravir / cobicistat / emtricitabina / tenofovir disoproxil fumarat i ledipasvir / sofosbuvir no ha estat estudiada. S'espera un augment en l'exposició a tenofovir, per la qual cosa s'aconsella monitorar freqüentment la funció renal si no es disposa d'altres alternatives terapèutiques.
- f) Administrar atazanavir 300 mg QD sense ritonavir. S'ha d'administrar simultàniament amb paritaprevir / ritonavir / ombitasvir.
- g) Administrar darunavir 800 mg QD sense ritonavir. S'ha d'administrar simultàniament amb paritaprevir / ritonavir / ombitasvir. Hi pot haver un descens de fins a un 50% de la C<sub>min</sub> de darunavir, de manera que aquesta combinació no es recomana en pacients amb mutacions de resistència a darunavir i cal monitorar l'eficàcia del tractament antiretroviral.
- h) Augment de l'exposició a rilpivirina d'entre 3 i 4 vegades. Aquesta combinació només s'ha de considerar en pacients sense prolongació coneguda de l'interval QT i en absència de qualsevol altre fàrmac amb potencial per causar prolongació de l'interval QT. Si s'empra aquesta combinació, cal monitorar l'ECG de forma molt estreta.
- i) La interacció entre maraviroc i aquest règim no ha estat estudiada. Es pot esperar un augment de l'exposició a maraviroc per la inhibició del CY-P3A4 per ritonavir.
- j) Absència de dades, no es pot esperar cap interacció significativa.

<i>Agents gastrointestinals</i>	<i>SMV</i>	<i>DCV</i>	<i>SOF</i>	<i>LED / SOF</i>	<i>3AAD</i>	<i>EBR / GZR</i>	<i>VEL / SOF</i>
Antiàcids	No necessita ajust	No necessita ajust	Separar la presa 4 h de l'AAD	Separar la presa 4 h de l'AAD	No necessita ajust	No necessita ajust	Separar la presa 4 h de l'AAD
Cisaprida	Contraindicat	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	Contraindicat	Contraindicat	No necessita ajust
Domperidona	Contraindicat	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	Contraindicat	No necessita ajust	No necessita ajust
Esomeprazole	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	Prendre junt AAD	↑ Dosi s/p	No necessita ajust	No recomanat
Famotidina	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	Prendre junt AAD	No necessita ajust	No ajust	No recomanat
Lansoprazol	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	Prendre junt AAD	↑ Dosi s/p	No necessita ajust	No recomanat
Omeprazole	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	Prendre junt AAD	↑ Dosi s/p	No necessita ajust	No recomanat
Pantoprazole	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	Prendre junt AAD	↑ Dosi s/p	No necessita ajust	No recomanat
Rabeprazole	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	Prendre junt AAD	↑ Dosi s/p	No necessita ajust	No recomanat
Ranitidina	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	Prendre junt AAD	No necessita ajust	No necessita ajust	No recomanat

<i>Estatines</i>	<i>SMV</i>	<i>DCV</i>	<i>SOF</i>	<i>LED / SOF</i>	<i>3AAD</i>	<i>EBR / GZR</i>	<i>VEL / SOF</i>
Atorvastatina	↑ Conc. estatina Precaució, dosi mín.	↑ Conc. estatina Precaució	No necessita ajust	↑ Conc. estatina Precaució, dosi mín.	Contraindicat*	↑ Conc. estatina Dosi màx.: 20 mg	Contraindicat*
Fluvastatina	No necessita ajust	↑ Conc. estatina Precaució, dosi mín.	No necessita ajust	↑ Conc. estatina Precaució, dosi mín.	↑ Conc. estatina Carvi estatina	↑ Conc. estatina Dosi màx.: 20 mg	Contraindicat*
Gemfibrozil	Contraindicat si insuficiència hepàtica	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	Contraindicat	Contraindicat si insuficiència hepàtica	No necessita ajust
Lovastatina	↑ Conc. estatina Precaució, dosi mín.	↑ Conc. estatina Precaució	No necessita ajust	↑ Conc. estatina Precaució, dosi mín.	Contraindicat*	↑ Conc. estatina Dosi màx.: 20 mg	Contraindicat*
Pitavastatina	↑ Conc. estatina Precaució, dosi mín.	↑ Conc. estatina Precaució	No necessita ajust	↑ Conc. estatina Precaució, dosi mín.	Contraindicat*	No necessita ajust	↑ Conc. estatina Precaució, dosi mín.
Pravastatina	↑ Conc. estatina Precaució, dosi mín.	↑ Conc. estatina Precaució	No necessita ajust	↑ Conc. estatina Precaució, dosi mín.	No recomanat Carvi d'estatina	No necessita ajust	No necessita ajust
Rosuvastatina	↑ Conc. estatina Precaució, dosi mín.	↑ Conc. estatina Precaució	No necessita ajust	Contraindicat*	↑ Conc. estatina Precaució, dosi mín.	↑ Conc. estatina Dosi màx.: 10 mg	↑ Conc. estatina Dosi màx.: 10 mg
Simvastatina	↑ Conc. estatina Precaució, dosi mín.	↑ Conc. estatina Precaució	No necessita ajust	↑ Conc. estatina Precaució, dosi mín.	Contraindicat*	↑ Conc. estatina Dosi màx.: 20 mg	↑ Conc. estatina Precaució, dosi mín.

\*Es recomana suspendre durant el tractament.

<i>Antiarrítmics</i>	<i>SMV</i>	<i>DCV</i>	<i>SOF</i>	<i>LED / SOF</i>	<i>3AAD</i>	<i>EBR / GZR</i>	<i>VEL / SOF</i>
Amiodarona	Precaució i monitorar sols si no alter.	Contraindicat	Contraindicat	Contraindicat	Contraindicat	Precaució i monitorar sols si no alter.	Contraindicat
Digoxina	Monitorar	Monitorar	No necessita ajust	Monitorar	↓ Dosi digoxina Monitorar	No necessita ajust	↓ Dosi digoxina Monitorar
Flecainida	Monitorar	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	↓ Dosi flecainida Precaució	No necessita ajust	No necessita ajust
Propafenona	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	↓ Dosi propafenona Precaució	No necessita ajust	No necessita ajust

<i>Antagonistes del Ca i angiotensina</i>	<i>SMV</i>	<i>DCV</i>	<i>SOF</i>	<i>LED / SOF</i>	<i>3AAD</i>	<i>EBR / GZR</i>	<i>VEL / SOF</i>
Amlodipina	↓ Dosi* Monitorar	↓ Dosi* Monitorar	↓ Dosi* Monitorar	No necessita ajust	↓ Dosi* Monitorar	↓ Dosi* Monitorar	↓ Dosi* Monitorar
Candesartan	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	↓ Dosi* Monitorar	Contraindicat si insuficiència hepàtica	No necessita ajust
Diltiazem	↓ Dosi* Monitorar	↓ Dosi* Monitorar	No necessita ajust	No necessita ajust	↓ Dosi* Monitorar	No necessita ajust	↓ Dosi* Monitorar
Ibersartan	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	↓ Dosi* Monitorar	↓ Dosi* Monitorar	No necessita ajust	No necessita ajust
Losartan	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust
Nifedipina	↓ Dosi* Monitorar	↓ Dosi* Monitorar	No necessita ajust	No necessita ajust	↓ Dosi* Monitorar	No necessita ajust	↓ Dosi* Monitorar
Olmesartan	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	↓ Dosi* Monitorar	No necessita ajust	No necessita ajust
Telmisartan	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	↓ Dosi* Monitorar	No necessita ajust	No necessita ajust
Valsartan	↓ Dosi** Monitorar	No necessita ajust	No necessita ajust	↓ Dosi** Monitorar	↓ Dosi** Monitorar	No necessita ajust	↓ Dosi** Monitorar
Verapamil	↓ Dosi Monitorar	↑ Daclatasvir Precaució	No necessita ajust	No necessita ajust	↓ Dosi Monitorar	No necessita ajust	No necessita ajust

\*Disminuir dosi de l'antihipertensiu.

\*\* Màxim 80mg en insuficiència hepàtica moderada.



Antihipertensiu Insuf. cardíaca	SMV	DCV	SOF	LED / SOF	3AAD	EBR / GZR	SOF / VEL
Captopril	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust
Doxazosina	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	Contraindicat insuf. hepàtica	No necessita ajust	No necessita ajust
Enalapril	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	Monitorar ↓ Dosi 50%	No necessita ajust	No necessita ajust
Eplerenona	Monitorar Dosi màx.: 25 mg/d	No necessita ajust	No necessita ajust	Monitorar Dosi mín.	Contraindicat	Monitorar Dosi mín.	No necessita ajust
Furosemida	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	Monitorar ↓ Dosi 50%	No necessita ajust	No necessita ajust
Ivabradina	Monitorar Dosi màx.: 2,5 mg/12 h	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	Contraindicat	No necessita ajust	No necessita ajust
Lercanidipina	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	Contraindicat	No necessita ajust	No necessita ajust
Lisinopril	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust

Betablocadors	SMV	DCV	SOF	LED / SOF	3AAD	EBR / GZR	SOF / VEL
Atenolol	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust
Bisoprolol	Monitorar Dosi mín.	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	Monitorar D. màx: 10mg/d	No precisa ajust	No precisa ajust
Carvedilol	Contraindicat Insf. hepat	Monitoritzar D. màx; 10mg/dia	No precisa ajust	Contraindicat Insf. hepat	Contraindicat Insf. hepat	No precisa ajust	No precisa ajust
Labetelol	No precisa ajust	No precisa necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust
Nebivolol	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust

Anticoagulants	SMV	DCV	SOF	LED / SOF	3AAD	EBR / GZR	SOF / VEL
Acenocumarol Warfarina	Monitorar IRN	No necessita ajust	No necessita ajust	Monitorar IRN	Monitorar IRN	No necessita ajust	No necessita ajust
Apixaban	Monitorar	No necessita ajust Monitorar	No necessita ajust	No necessita ajust Monitorar	Contraindicat	Monitorar	No necessita ajust Monitorar
Clopidrogel	Contraindicat si insuficiència hepàtica	Contraindicat si insuficiència hepàtica	No necessita ajust	No necessita ajust	↓ Conc. clopidrogel Altra alternativa	No necessita ajust	No necessita ajust
Dabigatran etexilat	↑ Conc. dabigatran Precaució	↑ Conc. dabigatran Precaució	No necessita ajust	No necessita ajust Monitorar	↑ Conc. dabigatran Precaució	↑ Conc. dabigatran Precaució	↑ Conc. dabigatran Precaució
Prasugrel	No recomanat Altra alternativa	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	↓ Conc. prasugrel Altra alternativa	No necessita ajust	No necessita ajust
Rivaroxaban	↑ Conc. rivaroxaban Precaució	↑ Conc. rivaroxaban Precaució	No necessita ajust	↑ Conc. rivaroxaban Precaució	No recomanat Altra alternativa	↑ Conc. rivaroxaban Precaució	↑ Conc. rivaroxaban Precaució

<i>Anticonceptius orals</i>	<i>SMV</i>	<i>DCV</i>	<i>SOF</i>	<i>LED / SOF</i>	<i>3AAD</i>	<i>EBR / GZR</i>	<i>SOF / VEL</i>
Etinilestradiol	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	Contraindicat	No necessita ajust	No necessita ajust
Noretindrona	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust

<i>Antiepilèptics</i>	<i>SMV</i>	<i>DCV</i>	<i>SOF</i>	<i>LED / SOF</i>	<i>3AAD</i>	<i>ELV / GZP</i>	<i>VEL / SOF</i>
Carbamazepina Fenitoina Fenobarbital	Contraindicat	Contraindicat	Contraindicat	Contraindicat	Contraindicat	Contraindicat	Contraindicat
Levetiracetam	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust
Oxcarbazepina	Contraindicat	Contraindicat	Contraindicat	Contraindicat	Contraindicat	Contraindicat	Contraindicat

<i>Alcaloides ergotamínic</i>	<i>SMV</i>	<i>DCV</i>	<i>SOF</i>	<i>LED / SOF</i>	<i>3AAD</i>	<i>EBR / GZR</i>	<i>SOF / VEL</i>
Ergotamina	Contraindicat	No necessita ajust	No necessita ajust	Contraindicat	Contraindicat	Possible toxicitat	No necessita ajust
Dihydroergotamina	Contraindicat	No necessita ajust	No necessita ajust	Contraindicat	Contraindicat	Possible toxicitat	No necessita ajust

<i>Antifúngics</i>	<i>SMV</i>	<i>DCV</i>	<i>SOF</i>	<i>LED / SOF</i>	<i>3AAD</i>	<i>EBR / GZR</i>	<i>SOF / VEL</i>
Itraconazole Posaconazole	Contraindicat	↓ Dosi DCV 30 mg	No necessita ajust	No necessita ajust	Contraindicat	No necessita ajust	No necessita ajust
Ketoconazole	Contraindicat	↓ Dosi DCV 30 mg	No necessita ajust	No necessita ajust	Contraindicat	Possible toxicitat	No necessita ajust
Fluconazole Voriconazole	Contraindicat	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust

<i>Antihistamínic</i>	<i>SMV</i>	<i>DCV</i>	<i>SOF</i>	<i>LED / SOF</i>	<i>3AAD</i>	<i>EBR / GZR</i>	<i>SOF / VEL</i>
Astemizole	Contraindicat	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	Contraindicat	No necessita ajust	No necessita ajust
Cetirizina	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust
Hidroxizina	Contraindicat si insuficiència hepàtica	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust
Terfenadina	Contraindicat	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	Contraindicat	No necessita ajust	No necessita ajust

<i>Antimicrobacterians</i>	<i>SMV</i>	<i>DCV</i>	<i>SOF</i>	<i>LED / SOF</i>	<i>3AAD</i>	<i>EBR / GZR</i>	<i>SOF / VEL</i>
Azitromicina	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust
Ciprofloxacina	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust
Claritromicina	Contraindicat	↓ Dosi DCV 30 mg	No necessita ajust	No necessita ajust	Contraindicat	No necessita ajust	No necessita ajust
Eritromicina	Contraindicat	↑ Conc. DCV Precaució	No necessita ajust	No necessita ajust	↑ Conc. eritromicina Precaució	No necessita ajust	No necessita ajust
Rifabutina Rifampicina Rifapentina	Contraindicat	Contraindicat	Contraindicat	Contraindicat	Contraindicat	Contraindicat	Contraindicat

<i>Corticoides</i>	<i>SMV</i>	<i>DCV</i>	<i>SOF</i>	<i>LED / SOF</i>	<i>3AAD</i>	<i>EBR / GZR</i>	<i>SOF / VEL</i>
Budesonida	Contraindicat*	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	Contraindicat*	No necessita ajust	No necessita ajust
Dexametasona	Contraindicat*	Contraindicat	No necessita ajust	No necessita ajust	Contraindicat*	No necessita ajust	No necessita ajust
Fluticasona	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	Contraindicat	No necessita ajust	No necessita ajust
Metilprednisolona	Contraindicat*	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	↓ Dosi metilprednisolona	No necessita ajust	No necessita ajust
Prednisona	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	↓ Dosi prednisona	No necessita ajust	No necessita ajust

\*Com a alternativa: beclometasona.

<i>Immunosuppressors</i>	<i>SMV</i>	<i>DCV</i>	<i>SOF</i>	<i>LED / SOF</i>	<i>3AAD</i>	<i>EBR / GZR</i>	<i>SOF / VEL</i>
Azatioprina	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust
Ciclosporina	Contraindicat	Monitorar	No necessita ajust	Monitorar	↑ Conc. ciclosporina ↓ Dosi 1/5 part	Contraindicat	No necessita ajust
Micofenolat	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	↓ Dosi Micofenolat Monitorar	No necessita ajust	No necessita ajust
Tacrolimus	Monitorar	No necessita ajust	No necessita ajust	↓ Dosi tacrolimus Monitorar	↓ Dosi tacrolimus: 0,5 mg/set Monitorar	↓ Dosi tacrolimus Monitorar	No necessita ajust
Sirolimús	Monitorar	No necessita ajust	No necessita ajust	Monitorar	Monitorar	Monitorar	No necessita ajust

<i>Herbes medicinals</i>	<i>SMV</i>	<i>DCV</i>	<i>SOF</i>	<i>LED / SOF</i>	<i>3AAD</i>	<i>EBR / GZR</i>	<i>SOF / VEL</i>
Herba de Sant Joan (Hypericum perforatum)	Contraindicat	Contraindicat	Contraindicat	Contraindicat	Contraindicat	Contraindicat	Contraindicat
Valeriana	No interaccions	No interaccions	No interaccions	No interaccions	No interaccions	No interaccions	No interaccions

Antidiabètics	SMV	DCV	SOF	LED / SOF	3AAD	EBR / GZR	SOF / VEL
Glibenclàmida	Monitorar ↓ Dosi glibenclàmida	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	Monitorar ↓ Dosi glibenclàmida	No necessita ajust	No necessita ajust
Glicazida	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	Monitorar ↑ Dosi glicazida	No necessita ajust	No necessita ajust
Metformina	Contraindicat si insuficiència hepàtica	Contraindicat si insuficiència hepàtica	Contraindicat si insuficiència hepàtica	Contraindicat si insuficiència hepàtica	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust
Repaglinida	Precaució Monitorar	Monitorar ↓ Dosi repaglinida	No necessita ajust	No necessita ajust	Monitorar ↓ Dosi repaglinida	No necessita ajust	No necessita ajust

Antidepressius	SMV	DCV	SOF	LED / SOF	3AAD	EBR / GZR	SOF / VEL
Citalopram	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust
Escitalopram	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust
Duloxetina	↓ Dosi duloxetina si insuficiència hepàtica	↓ Dosi duloxetina si insuficiència hepàtica	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust
Fluoxetina	↓ Dosi fluoxetina si insuficiència hepàtica	↓ Dosi fluoxetina si insuficiència hepàtica	↓ Dosi fluoxetina si insuficiència hepàtica	↓ Dosi fluoxetina si insuficiència hepàtica	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust
Paroxetina	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust
Trazodona	↓ Dosi trazodona	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	↓ Dosi trazodona	No necessita ajust	No necessita ajust

Ansiolòtics / hipnòtics / sedants	SMV	DCV	SOF	LED / SOF	3AAD	EBR / GZR	SOF / VEL
Alprazolam	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	Monitorar ↓ Dosi alprazolam	No necessita ajust	No necessita ajust
Lorazepam	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	Monitorar ↓ Dosi lorazepam	No necessita ajust	No necessita ajust
Lormetazepam	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	Monitorar ↓ Dosi lormetazepam	No necessita ajust	No necessita ajust
Midazolam	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	Monitorar	Contraindicat	Monitorar	No necessita ajust

Antipsicòtics / neuroleptics	SMV	DCV	SOF	LED / SOF	3AAD	EBR / GZR	SOF / VEL
Clozapina	↓ Dosi clozapina Monitorar	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	↓ Dosi clozapina Monitorar	No necessita ajust	No necessita ajust
Olanzapina	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	Monitorar	No necessita ajust	No necessita ajust
Quetiapina	↓ Dosi quetiapina Monitorar	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	Contraindicat	↓ Dosi quetiapina Monitorar	No necessita ajust
Risperidona	Precaució EA	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	Monitorar ↓ Dosi risperidona	No necessita ajust	No necessita ajust
Sulpirida	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust	No necessita ajust

## Bibliografia

1. Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, Reichen J, Hofmann WP, Zeuzem S, et al. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med* 2007;147:677-684.
2. Brugmann J, Berg T, Ovrehus AL, Moreno C, Brandao Mello CE, et al. Historical epidemiology of hepatitis C virus (HCV) in selected countries. *J Viral Hepat*. 2014 May;21 Suppl 1:5-33.
3. Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH). Documento del III Consenso español sobre tratamiento de la hepatitis C. [Disponible a: [www.aeeh.es/](http://www.aeeh.es/)].
4. AASLD/IDSA HCV Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. Ebruari 24, 2016. [Disponible a: <http://www.hcvguidelines.org/>].
5. EASL Recommendation on Treatment of Hepatitis C 2016. *Journal of Hepatology*. September 2016.
6. Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, Belperio P, Halloran J, Mole LA. A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:509-516.
7. Cantudo-Cuenca MR, Jiménez-Galán R, Almeida-Gonzalez CV, Morillo-Verdugo R. Concurrent use of comedication reduces adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected patients. *J Manag Care Spec Pharm*. 2014 Aug;20(8):844-50.
8. Backus LI, Boothroyd DB, Phillips BR, Belperio P, Halloran J, Mole LA. A sustained virologic response reduces risk of all-cause mortality in patients with hepatitis C. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:509-516.
9. Burger D, Back D, Buggisch P, Buti M, Craxí A, Foster G, et al. Clinical management of drug-drug interactions in HCV therapy: challenges and solutions. *J Hepatol* 2013;58:792-800.
10. Lauffenburger JC, Mayer CL, Hawke RL, Brouwer KL, Fried MW, Farley JF. Medication use and medical comorbidity in patients with chronic hepatitis C from a US commercial claims database: high utilization of drugs with interaction potential. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014 Oct;26(10):1073-82.
11. US Food and Drug Administration. Preventable adverse reactions: a focus on drug interactions. [Disponible a: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/DrugInteractionsLabeling/ucm110632.htm>]. Last updated June 18, 2014. [Accés: gener de 2015].
12. Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. *Clin Pharmacokinet* 2000;38:41-57.
13. Marquez B, Van Bambeke F. ABC multidrug transporters: target for modulation of drug pharmacokinetics in drug-drug interactions. *Curr Drug Targets* 2011;12:600-620.
14. Olysio. Fitxa tècnica. [Disponible a: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002777/WC500167867.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002777/WC500167867.pdf)].
15. Sovaldi. Fitxa tècnica. [Disponible a: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/002798/WC500160597.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002798/WC500160597.pdf)].
16. Daklinza. Fitxa tècnica. [Disponible a: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003768/WC500172848.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003768/WC500172848.pdf)].
17. Harvoni. Fitxa tècnica. [Disponible a: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003850/WC500177995.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003850/WC500177995.pdf)].
18. Viekirax. Fitxa tècnica. [Disponible a: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003839/WC500183997.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003839/WC500183997.pdf)].
19. Exviera. Fitxa tècnica. [Disponible a: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003837/WC500182233.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003837/WC500182233.pdf)].
20. Epclusa. Fitxa tècnica. [Disponible a: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004210/WC500211151.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004210/WC500211151.pdf)].
21. Zepatier. Fitxa tècnica. [Disponible a: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/004126/WC500211235.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004126/WC500211235.pdf)].
22. Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. *Clin Pharmacokinet* 2000;38:41-57.
23. Marquez B, Van Bambeke F. ABC multidrug transporters: target for modulation of drug pharmacokinetics in drug-drug interactions. *Curr Drug Targets* 2011;12:600-620.
24. [www.hep-druginteractions.org](http://www.hep-druginteractions.org).
25. [www.micromedex.com](http://www.micromedex.com).
26. [www.clinicalpharmacology.com](http://www.clinicalpharmacology.com).
27. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25770114>.
28. <http://www.natap.org/2016/HCV/2015-Ho%CC%88neSiederdisen-cid-civ973.pdf>.

## A un clic...

### Harmonització farmacoterapèutica

Nous informes i dictàmens:

- a) **Empagliflozina.** Tractament de la diabetis mellitus de tipus 2.
- b) **Empagliflozina/metformina.** Tractament de la diabetis mellitus de tipus 2.

### Recomanacions, avaluacions i guies

- a) Noves consultes farmacoterapèutiques publicades al **CIM virtual del CedimCat**, servei en línia de consultes de medicaments per a professionals.
  - Infiltracions amb corticoides en pacients en tractament amb ACOD.
  - Ús de la toxina botulínica en la migranya.
  - Eficàcia de la desvenlafaxina en el tractament dels símptomes de la menopausa.
- b) **Malaltia de Parkinson.** 3Clics. Atenció primària basada en l'evidència. Institut Català de la Salut.
- c) **Infiltracions articulars.** 3Clics. Atenció primària basada en l'evidència. Institut Català de la Salut.

### Informació per a pacients

- a) **Prescripció inapropiada d'antibiòtics.** Butlletí de Prevenció d'Errors de Medicació de Catalunya.

### Informació per a pacients

- a) **Com puc deixar d'utilitzar els "protectors gàstrics"?** Canal Medicaments i Farmàcia.
- b) **Tinc incontinència urinària. Pot millorar amb medicaments?** Canal Medicaments i Farmàcia.
- c) **Quin tractament em pot prescriure el metge si tinc depressió?** Canal Medicaments i Farmàcia.

Data de redacció: **Desembre 2016**

En el proper número: **Novetats terapèutiques 2016 (II)**

---

#### Butlletí d'Informació Terapèutica del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya

**Direcció:** Josep Maria Argimon

**Subdirecció:** Antoni Gilabert i Perramon

**Coordinació editorial:** Xavier Bonafont i Pujol

**Coordinació de la Comissió d'Informació Terapèutica:** Pilar López Calahorra

**Comitè científic:** Rafel Albertí, Xavier Bonafont, Jordi Camarasa, Xavier Carné, Arantxa Catalán, Joan Costa, Laura Diego, Núria Escoda, Anna Feliu, Francesc de B. Ferrer, Pilar López, Roser Llop, Josep Manuel Llop, Rosa Madridejos, Eduardo L. Mariño, Carlos Martín, Alba Prat, Manel Rabanal, Laia Robert, Emília Sánchez, Mónica Sanmartín, Amelia Troncoso, Noemí Villén

**Secretaria Tècnica:** Roser Martínez

**Support tècnic:** CedimCat

**ISSN:** 1579-9441

Per a la reproducció total o parcial d'aquesta publicació, cal fer-ne la sol·licitud a la **Secretaria Tècnica de la Comissió d'Informació Terapèutica, Gerència de Farmàcia i del Medicament**, Travessera de les Corts, 131-159, 08007 Barcelona

Es poden consultar tots els números publicats des de l'any 1999 a:

<http://medicaments.gencat.cat/ca/professionals/butlletins/butlleti-d-informacio-terapeutica-bit/>

