

**ANEXA I**

**REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI**

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Harvoni 90 mg/400 mg comprimate filmate

Harvoni 45 mg/200 mg comprimate filmate

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Harvoni 90 mg/400 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține ledipasvir 90 mg și sofosbuvir 400 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză (sub formă de monohidrat) 157 mg și galben amurg FCF 47 micrograme.

Harvoni 45 mg/200 mg comprimate filmate

Fiecare comprimat filmat conține ledipasvir 45 mg și sofosbuvir 200 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare comprimat filmat conține lactoză (sub formă de monohidrat) 78 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat filmat.

Harvoni 90 mg/400 mg comprimate filmate

Comprimat filmat, în formă de diamant, de culoare portocalie, cu dimensiunile de aproximativ 19 mm x 10 mm, marcat cu „GSI” pe una dintre fețe și cu „7985” pe cealaltă față.

Harvoni 45 mg/200 mg comprimate filmate

Comprimat filmat, în formă de capsulă, de culoare albă, cu dimensiunile de aproximativ 14 mm x 7 mm, marcat cu „GSI” pe una dintre fețe și cu „HRV” pe cealaltă față.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Harvoni este indicat pentru tratamentul hepatitei C cronice (HCC) la pacienți adulți și copii cu vârsta de 3 ani și peste (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1).

Pentru activitatea specifică împotriva genotipurilor virusului hepatitic C (VHC), vezi pct. 4.4 și 5.1.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Tratamentul cu Harvoni trebuie inițiat și monitorizat de către un medic cu experiență în tratarea pacienților cu HCC.

## Doze

Doza recomandată de Harvoni pentru adulți este de 90 mg/400 mg administrată o dată pe zi, cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2).

Doza recomandată de Harvoni pentru copii cu vârsta de 3 ani și peste este în funcție de greutatea corporală (conform detaliilor din Tabelul 2) și poate fi administrată cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2).

Harvoni sub formă de granule este disponibil pentru tratamentul hepatitei C cronice (HCC) la copii cu vârsta de 3 ani și peste, cu dificultăți de înghițire a comprimatelor filmate. Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Harvoni 33,75 mg/150 mg sau granule 45 mg/200 mg.

**Tabelul 1: Durata recomandată de tratament pentru Harvoni și recomandările privind utilizarea de ribavirină administrată concomitent pentru anumite subgrupe**

Grupa de pacienți (inclusiv pacienți cu infecție concomitentă cu HIV)	Tratamentul și durata
<i>Pacienți adulți și copii cu vârsta de 3 ani și peste<sup>a</sup>, cu HCC de genotip 1, 4, 5 sau 6</i>	
Pacienți fără ciroză hepatică	Harvoni timp de 12 săptămâni. - Un tratament cu Harvoni timp de 8 săptămâni poate fi luat în considerare pentru pacienții cu infecție cu genotip 1, netratați anterior (vezi pct. 5.1, studiul ION-3).
Pacienți cu ciroză hepatică compensată	Harvoni + ribavirină <sup>b,c</sup> timp de 12 săptămâni sau Harvoni (fără ribavirină) timp de 24 săptămâni. - Un tratament cu Harvoni (fără ribavirină) timp de 12 săptămâni poate fi luat în considerare pentru pacienții la care se estimează un risc scăzut de progresie clinică a bolii și care au opțiuni de repetare ulterioară a tratamentului (vezi pct. 4.4).
Pacienți post-transplant hepatic, fără ciroză hepatică sau cu ciroză hepatică compensată	Harvoni + ribavirină <sup>b,c</sup> timp de 12 săptămâni (vezi pct. 5.1). - Un tratament cu Harvoni (fără ribavirină) timp de 12 săptămâni (la pacienți fără ciroză hepatică) sau timp de 24 săptămâni (la pacienți cu ciroză hepatică) poate fi luat în considerare pentru pacienții care nu sunt eligibili pentru tratamentul cu ribavirină sau care sunt intoleranți la acest medicament.
Pacienți cu ciroză hepatică decompensată indiferent de statusul transplantului	Harvoni + ribavirină <sup>d</sup> timp de 12 săptămâni (vezi pct. 5.1). - Un tratament cu Harvoni (fără ribavirină) timp de 24 săptămâni poate fi luat în considerare la pacienții care nu sunt eligibili pentru tratamentul cu ribavirină sau care sunt intoleranți la acest medicament.
<i>Pacienți adulți și copii cu vârsta de 3 ani și peste<sup>a</sup>, cu HCC de genotip 3</i>	
Pacienți cu ciroză hepatică compensată și/sau cu eșec al tratamentului anterior	Harvoni + ribavirină <sup>b</sup> timp de 24 săptămâni (vezi pct. 4.4 și 5.1).

a Consultați Tabelul 2 pentru recomandările de administrare Harvoni în funcție de greutatea corporală pentru copiii cu vârsta de 3 ani și peste.

b Adulți: ribavirină, în funcție de greutatea corporală (< 75 kg = 1.000 mg și ≥ 75 kg = 1.200 mg), administrată pe cale orală, în două doze divizate, împreună cu alimente.

c Copii: pentru dozele de ribavirină recomandate, consultați tabelul 4 de mai jos.

d Pentru recomandări privind dozele de ribavirină la pacienții adulți cu ciroză hepatică decompensată, consultați tabelul 3 de mai jos.

**Tabelul 2: Administrarea comprimatelor Harvoni pentru copiii cu vârsta de 3 ani și peste\***

Greutate corporală (kg)	Administrarea comprimatelor Harvoni	Doza zilnică de Ledipasvir/Sofosbuvir
≥ 35	un comprimat 90 mg/400 mg o dată pe zi sau două comprimate 45 mg/200 mg o dată pe zi	90 mg/400 mg/zi
între 17 și < 35	un comprimat 45 mg/200 mg o dată pe zi	45 mg/200 mg/zi

\* Harvoni este disponibil și sub formă de granule, pentru copiii cu hepatită C cronică cu vârsta de 3 ani și peste (vezi pct. 5.1). Nu se recomandă administrarea comprimatelor pentru pacienții cu greutatea corporală < 17 kg. Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru Harvoni 33,75 mg/150 mg granule sau 45 mg/200 mg granule.

**Tabelul 3: Îndrumări privind administrarea dozelor de ribavirină atunci când sunt administrate împreună cu Harvoni la pacienții adulți cu ciroză hepatică decompensată**

Pacient	Doză de ribavirină*
Ciroză hepatică clasa B pre-transplant conform clasificării Child-Pugh-Turcotte (CPT)	1000 mg pe zi pentru pacienții < 75 kg și 1200 mg pentru cei cu greutatea corporală ≥ 75 kg
Ciroză hepatică clasa C conform clasificării CPT, pre-transplant  Ciroză hepatică clasa B sau C conform clasificării CPT, post-transplant	Doză inițială de 600 mg, care poate fi crescută treptat până la maximum 1000/1200 mg (1000 mg pentru pacienții cu greutatea corporală < 75 kg și 1200 mg pentru pacienții cu greutatea corporală ≥ 75 kg) dacă este bine tolerată. Dacă doza inițială nu este bine tolerată, doza trebuie redusă după cum este indicat clinic pe baza valorilor hemoglobinei

\* Dacă din motive de tolerabilitate nu se poate atinge o doză mai normalizată de ribavirină (în funcție de greutatea corporală și funcția renală), trebuie să se ia în considerare 24 săptămâni de tratament cu Harvoni+ribavirină pentru a minimiza riscul de recădere.

Pentru adulți, atunci când ribavirina este asociată cu Harvoni, consultați și Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ribavirină.

În cazul copiilor cu vârsta de 3 ani și peste, se recomandă următoarele doze de ribavirină, doza zilnică urmând a fi împărțită în două prize, administrate împreună cu alimente:

**Tabelul 4: Îndrumări privind administrarea dozelor de ribavirină atunci când sunt administrate împreună cu Harvoni la copii cu vârsta de 3 ani și peste.**

Greutate corporală în kg	Doză de ribavirină*
< 47	15 mg/kg/zi
47-49	600 mg/zi
50-65	800 mg/zi
66-74	1000 mg/zi
> sau = 75	1200 mg/zi

\* Doza zilnică de ribavirină administrată în funcție de greutatea corporală și pe cale orală, divizată în două prize, împreună cu alimente.

#### *Modificarea dozei de ribavirină la adulții care iau 1000-1200 mg pe zi*

Dacă se utilizează Harvoni în asociere cu ribavirină și un pacient prezintă o reacție adversă gravă, posibil asociată cu administrarea de ribavirină, doza de ribavirină trebuie modificată sau administrarea trebuie întreruptă, în funcție de necesitate, până ce reacția adversă se remite sau scade în severitate. Tabelul 5 prezintă recomandări privind modificarea dozei și întreruperea administrării, în funcție de concentrația de hemoglobină și statusul cardiac al pacientului.

**Tabelul 5: Recomandări privind modificarea dozei de ribavirină în cazul administrării concomitente de Harvoni la adulți**

Valorile analizelor de laborator	Doza de ribavirină este scăzută la 600 mg/zi dacă:	Administrarea ribavirinei se întrerupe dacă:
Hemoglobina la pacienți fără afecțiuni cardiace	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hemoglobina la pacienți cu afecțiuni cardiace stabile în antecedente	hemoglobina scade cu $\geq 2$ g/dl în decursul oricărei perioade de tratament de 4 săptămâni	< 12 g/dl în pofida administrării unei doze scăzute timp de 4 săptămâni

După întreruperea ribavirinei din cauza unor rezultate anormale ale analizelor de laborator sau a unor manifestări clinice, se poate încerca reinițierea tratamentului cu ribavirină, cu o doză de 600 mg zilnic, care poate fi ulterior crescută la 800 mg zilnic. Nu se recomandă creșterea dozei până la doza prescrisă inițial (1000 mg până la 1200 mg zilnic).

#### *Copii cu vârsta < 3 ani*

Siguranța și eficacitatea Harvoni la copii cu vârsta < 3 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

#### *Doză omisă*

Pacienții trebuie sfătuiți să administreze un alt comprimat dacă apar vărsături în interval de 5 ore de la administrarea dozei. Dacă apar vărsături la mai mult de 5 ore după administrarea dozei, nu este necesară administrarea unui alt comprimat (vezi pct. 5.1).

Dacă pacienții omit o doză și realizează acest lucru la mai puțin de 18 ore de la momentul când doza trebuia administrată în mod obișnuit, trebuie sfătuiți să administreze comprimatul cât mai curând posibil; următoarea doză trebuie administrată la ora obișnuită. Dacă au trecut mai mult de 18 ore, pacienții trebuie sfătuiți să aștepte și să administreze următoarea doză la ora obișnuită. Pacienții trebuie sfătuiți să nu ia o doză dublă.

#### *Pacienți vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

#### *Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei de Harvoni la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

Datele referitoare la siguranță sunt limitate în cazul pacienților cu insuficiență renală severă (rata estimată de filtrare glomerulară [ReFG] < 30 ml/minut și  $1,73 \text{ m}^2$ ) și insuficiență renală în stadiu terminal (IRST), care necesită dializă. Harvoni poate fi utilizat la acești pacienți, fără ajustarea dozei, în situația în care nu sunt disponibile alte opțiuni de tratament relevante (vezi pct. 4.4, 4.8, 5.1 și 5.2).

#### *Insuficiență hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozei de Harvoni la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă (clasele A, B sau C conform clasificării Child-Pugh-Turcotte [CPT]) (vezi pct. 5.2). Siguranța și eficacitatea ledipasvirului/sofosbuvirului au fost stabilite la pacienții cu ciroză hepatică decompensată (vezi pct. 5.1).

#### Mod de administrare

Administrare orală.

Pacienții trebuie sfătuiți să înghită comprimatul (comprimatele) întreg (întregi), cu sau fără alimente. Din cauza gustului amar, se recomandă evitarea mestecării sau zdrobirii comprimatelor filmate (vezi pct. 5.2).

### 4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Administrarea concomitentă cu rosuvastatină (vezi pct. 4.5).

#### Utilizarea cu inductori puternici ai gp-P

Medicamentele care sunt inductori puternici ai glicoproteinei-P (gp-P) la nivel intestinal (carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, rifampicină, rifabutină și sunătoare). Administrarea concomitentă va determina scăderea semnificativă a concentrațiilor plasmatice de ledipasvir și sofosbuvir și poate duce la pierderea eficacității Harvoni (vezi pct. 4.5).

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Harvoni nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente care conțin sofosbuvir.

#### Activitatea specifică împotriva genotipurilor

Cu privire la schemele recomandate pentru diferite genotipuri ale VHC, vezi pct. 4.2. Cu privire la activitatea virusologică și clinică specifică împotriva genotipurilor, vezi pct. 5.1.

Datele clinice care susțin utilizarea Harvoni la adulții infectați cu VHC de genotip 3 sunt limitate (vezi pct. 5.1). Nu a fost investigată eficacitatea relativă a unei scheme de tratament cu durata de 12 săptămâni, constând din ledipasvir/sofosbuvir + ribavirină, comparativ cu o schemă de tratament cu durata de 24 săptămâni, constând din sofosbuvir + ribavirină. Se recomandă o durată conservatoare de 24 săptămâni a tratamentului la toți pacienții cu genotip 3 tratați anterior și la pacienții cu genotip 3, cu ciroză hepatică, netratați anterior (vezi pct. 4.2). În infecția cu genotip 3, utilizarea Harvoni (întotdeauna în asociere cu ribavirina) trebuie luată în considerare doar la pacienții care sunt considerați cu risc crescut în ce privește progresia bolii clinice și la care nu pot fi luate în calcul opțiuni de tratament alternative.

Datele clinice care susțin utilizarea Harvoni la adulții infectați cu VHC de genotip 2 și 6 sunt limitate (vezi pct. 5.1).

#### Bradycardie severă și bloc la nivel cardiac

Au fost observate cazuri cu risc vital de bradicardie severă și bloc la nivel cardiac atunci când schemele de tratament care conțin sofosbuvir se utilizează cu amiodarona administrată concomitent. În general, bradicardia a apărut în decurs de câteva ore până la câteva zile, dar cazuri cu o durată mai mare până la debut au fost observate mai ales până la 2 săptămâni după începerea tratamentului pentru VHC.

Amiodarona trebuie utilizată la pacienții cărora li se administrează Harvoni doar atunci când alte tratamente alternative cu medicamente antiaritmice nu sunt tolerate sau sunt contraindicate.

Dacă se consideră că este necesară utilizarea concomitentă a amiodaronei, se recomandă ca pacienții să fie supuși unei monitorizări cardiace în condiții de spitalizare în primele 48 ore de administrare concomitentă, după care monitorizarea în ambulatoriu sau automonitorizarea frecvenței cardiace trebuie să aibă loc zilnic, cel puțin în primele 2 săptămâni de tratament.

Din cauza timpului lung de înjumătățire plasmatică al amiodaronei, monitorizarea cardiacă specificată mai sus trebuie efectuată și în cazul pacienților care au întrerupt tratamentul cu amiodaronă în ultimele luni și care urmează să înceapă tratamentul cu Harvoni.

Toți pacienții tratați concomitent sau cărora li s-a administrat recent amiodarona trebuie avertizați asupra simptomelor asociate bradicardiei și blocului la nivel cardiac și trebuie îndrumați să solicite de urgență sfatul medicului în cazul în care manifestă astfel de simptome.

#### Utilizarea la pacienții cu diabet zaharat

Persoanele cu diabet zaharat pot prezenta un control glicemic ameliorat, care poate duce la hipoglicemie simptomatică, după inițierea tratamentului pentru VHC cu un antiviral cu acțiune directă. La pacienții cu diabet zaharat care încep tratamentul cu un antiviral cu acțiune directă, valorile glucozei trebuie monitorizate cu atenție, în special în primele 3 luni, iar medicația lor pentru diabet zaharat trebuie modificată după caz. Medicul responsabil de îngrijirea pentru diabet zaharat a pacientului trebuie informat când se inițiază tratamentul cu un antiviral cu acțiune directă.

#### Infecția concomitentă cu VHC/VHB (virusul hepatitic B)

În timpul sau după tratamentul cu medicamente antivirale cu acțiune directă au fost raportate cazuri de reactivare a virusului hepatitic B (VHB), unele dintre acestea fiind letale. Selecția pentru VHB trebuie să fie efectuată la toți pacienții înainte de începerea tratamentului. Pacienții cu infecție concomitentă cu VHC/VHB prezintă riscul de reactivare a VHB și, în consecință, trebuie monitorizați și tratați conform ghidurilor clinice curente.

#### Tratamentul pacienților cu expunere anterioară la medicamente antivirale cu acțiune directă împotriva VHC

La pacienții la care tratamentul cu ledipasvir/sofosbuvir înregistrează un eșec, se observă în majoritatea cazurilor selectarea mutațiilor la nivelul NS5A asociate cu rezistența, care reduc substanțial sensibilitatea la ledipasvir (vezi pct. 5.1). Date limitate indică faptul că aceste mutații la nivelul NS5A nu sunt reversibile la urmărirea pe termen lung. În prezent nu există date care să susțină eficacitatea repetării tratamentului cu o schemă ulterioară de tratament care conține un inhibitor al NS5A la pacienții la care tratamentul cu ledipasvir/sofosbuvir a înregistrat un eșec. În mod similar, în prezent nu există date care să susțină eficacitatea utilizării de inhibitori ai proteazei NS3/4A la pacienții la care s-a înregistrat un eșec la tratamentul anterior care includea un inhibitor al proteazei NS3/4A. Prin urmare, este posibil ca la acești pacienți să fie necesară utilizarea altor clase de medicamente pentru eliminarea infecției cu VHC. În consecință, trebuie luată în considerare o durată mai lungă de tratament la pacienții cu opțiuni incerte de repetare ulterioară a tratamentului.

#### Insuficiență renală

Datele referitoare la siguranță sunt limitate în cazul pacienților cu insuficiență renală severă (rata estimată de filtrare glomerulară [ReFG] < 30 ml/minut și 1,73 m<sup>2</sup>) și IRST care necesită hemodializă. Harvoni poate fi utilizat la acești pacienți, fără ajustarea dozei, în situația în care nu sunt disponibile alte opțiuni de tratament relevante (vezi pct. 4.8, 5.1 și 5.2). La utilizarea Harvoni în asociere cu ribavirină trebuie consultat, de asemenea, Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ribavirină, pentru pacienții cu o valoare a clearance-ului creatininei (ClCr) < 50 ml/minut (vezi pct. 5.2).

#### Adulții cu ciroză hepatică decompensată și/sau în așteptarea transplantului hepatic sau post-transplant hepatic

Eficacitatea ledipasvirului/sofosbuvirului la pacienți cu infecție cu VHC de genotip 5 și genotip 6, prezentând ciroză hepatică decompensată și/sau în așteptarea transplantului hepatic sau post-transplant hepatic nu a fost investigată. Tratamentul cu Harvoni trebuie să se bazeze pe evaluarea beneficiilor și riscurilor potențiale pentru fiecare pacient.

#### Utilizarea concomitentă cu inductori moderați ai glicoproteinei-P (gp-P)

Medicamentele care sunt inductori moderați ai gp-P la nivel intestinal (de exemplu oxcarbazepină) pot determina scăderi ale concentrațiilor plasmatice de ledipasvir și sofosbuvir, ducând la diminuarea

efectului terapeutic al Harvoni. Nu se recomandă administrarea concomitentă a acestor medicamente împreună cu Harvoni (vezi pct. 4.5).

#### Utilizarea cu anumite scheme de tratament antiretroviral pentru HIV

S-a demonstrat că Harvoni determină creșterea expunerii la tenofovir în special atunci când se utilizează împreună cu o schemă de tratament pentru HIV, care conține fumarat de tenofovir disoproxil și un medicament care potențează acțiunea farmacocinetică (ritonavir sau cobicistat). Siguranța administrării de fumarat de tenofovir disoproxil în condițiile administrării de Harvoni și un medicament care potențează acțiunea farmacocinetică nu a fost stabilită. Trebuie luate în considerare riscurile și beneficiile potențiale asociate cu administrarea concomitentă de Harvoni și comprimatul conținând o asociere de doze fixe de elvitegravir/cobicistat/emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil sau fumarat de tenofovir disoproxil împreună cu un inhibitor al proteazei HIV (de exemplu atazanavir sau darunavir) potențat, în special la pacienții cu risc crescut de disfuncție renală. Pacienții cărora li se administrează Harvoni concomitent cu elvitegravir/cobicistat/emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil sau cu fumarat de tenofovir disoproxil și un inhibitor al proteazei HIV potențat trebuie monitorizați din punct de vedere al reacțiilor adverse asociate tenofovirului. Trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului pentru fumarat de tenofovir disoproxil, emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil sau elvitegravir/cobicistat/emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil pentru recomandări privind monitorizarea renală.

#### Utilizarea concomitentă cu inhibitori ai HMG-CoA reductazei

Administrarea de Harvoni concomitent cu inhibitori ai HMG-CoA reductazei (statine) poate determina creșterea semnificativă a concentrației statinei, care determină creșterea riscului de miopatie și rabdomioliză (vezi pct. 4.5).

#### Copii și adolescenți

Nu se recomandă utilizarea de Harvoni la copii cu vârsta < 3 ani, deoarece siguranța și eficacitatea acestui medicament nu au fost stabilite la această grupă de pacienți.

#### Excipienți

Harvoni conține colorantul azoic galben amurg FCF (E 110), care poate provoca reacții alergice. Conține de asemenea și lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Deoarece Harvoni conține ledipasvir și sofosbuvir, la utilizarea Harvoni poate apărea oricare dintre interacțiunile care au fost identificate separat pentru fiecare dintre aceste substanțe active.

#### Potențialul Harvoni de a influența alte medicamente

Ledipasvirul este un inhibitor *in vitro* al proteinei transportoare de medicamente gp-P și al proteinei de rezistență la neoplasmul mamar (BCRP, *breast cancer resistance protein*) și poate determina creșterea absorbției intestinale a substraturilor administrate concomitent ale acestor proteine transportoare.



### Potențialul altor medicamente de a influența Harvoni

Ledipasvirul și sofosbuvirul sunt substraturi ale proteinei transportoare de medicamente gp-P și ale BCRP, dar nu și GS-331007.

Medicamentele care sunt inductori puternici ai gp-P (carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, rifampicină, rifabutină și sunătoare) pot determina scăderi semnificative ale concentrațiilor plasmatice de ledipasvir și sofosbuvir, ducând la diminuarea efectului terapeutic al Harvoni și, de aceea, administrarea lor împreună cu Harvoni este contraindicată (vezi pct. 4.3). Medicamentele care sunt inductori moderați ai gp-P la nivel intestinal (de exemplu oxcarbazepină) pot determina scăderi ale concentrațiilor plasmatice de ledipasvir și sofosbuvir, ducând la diminuarea efectului terapeutic al Harvoni. Nu se recomandă administrarea concomitentă a acestor medicamente împreună cu Harvoni (vezi pct. 4.4). Administrarea în asociere cu medicamente care inhibă gp-P și/sau BCRP poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice de ledipasvir și sofosbuvir, fără a determina creșteri ale concentrației plasmatice de GS-331007. Harvoni poate fi administrat în asociere cu inhibitori ai gp-P și/sau ai BCRP. Nu se preconizează interacțiuni medicamentoase semnificative din punct de vedere clinic cu ledipasvirul/sofosbuvirul, mediate de enzimele CYP450 sau UGT1A1.

### Pacienții tratați cu antagoniști ai vitaminei K

Este recomandată o monitorizare atentă a valorilor INR (International Normalised Ratio) din cauza faptului că pot să apară modificări ale funcției hepatice în cursul tratamentului cu Harvoni.

### Impactul tratamentului pe bază de antivirale cu acțiune directă (AAD) asupra medicamentelor metabolizate la nivel hepatic

Farmacocinetica medicamentelor metabolizate la nivel hepatic (de exemplu, imunosupresoare cum sunt inhibitorii de calcineurină) poate fi influențată de modificările apărute în funcția hepatică în timpul tratamentului cu AAD, dată fiind eliminarea virusului VHC.

### Interacțiuni între Harvoni și alte medicamente

Tabelul 6 prezintă o enumerare a interacțiunilor medicamentoase stabilite sau potențial semnificative din punct de vedere clinic („↔”: valorile intervalului de încredere [ÎÎ] de 90% pentru raportul mediilor geometrice, determinate prin metoda celor mai mici pătrate, au fost cuprinse între limitele intervalului de echivalență predefinit; „↑”: valorile s-au extins peste limita superioară a intervalului de echivalență predefinit; „↓”: valorile s-au extins sub limita inferioară a intervalului de echivalență predefinit). Interacțiunile medicamentoase descrise se bazează pe studii efectuate fie cu ledipasvir/sofosbuvir, fie cu ledipasvir și sofosbuvir administrate individual, fie sunt interacțiuni medicamentoase preconizate care pot apărea la utilizarea ledipasvirului/sofosbuvirului. Tabelul nu include toate posibilitățile.

**Tabelul 6: Interacțiuni între Harvoni și alte medicamente**

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) pentru ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Harvoni
<b>MEDICAMENTE PENTRU SCĂDEREA ACIDITĂȚII</b>		
		Solubilitatea ledipasvirului scade pe măsura creșterii pH-ului. Se preconizează că medicamentele care determină creșterea pH-ului gastric vor determina scăderea concentrației de ledipasvir.
<i>Antiacide</i>		
de ex. hidroxid de aluminiu sau de magneziu, carbonat de calciu	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↓ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Creșterea pH-ului gastric)	Se recomandă administrarea separată a antiacidului la un interval 4 ore față de administrarea Harvoni.
<i>Antagoniști ai receptorilor H<sub>2</sub></i>		
Famotidină (doză unică de 40 mg)/ ledipasvir (doză unică de 90 mg) <sup>c</sup> / sofosbuvir (doză unică de 400 mg) <sup>c, d</sup>  Famotidină administrată simultan cu Harvoni <sup>d</sup>  Cimetidină <sup>c</sup> Nizatidină <sup>c</sup> Ranitidină <sup>c</sup>	Ledipasvir ↓ C <sub>max</sub> 0,80 (0,69; 0,93) ↔ ASC 0,89 (0,76; 1,06)  Sofosbuvir ↑ C <sub>max</sub> 1,15 (0,88; 1,50) ↔ ASC 1,11 (1,00; 1,24)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,06 (0,97; 1,14) ↔ ASC 1,06 (1,02; 1,11)  (Creșterea pH-ului gastric)	Antagoniștii receptorilor H <sub>2</sub> pot fi administrați simultan cu Harvoni sau decalat față de acesta, într-o doză care nu depășește dozele comparabile cu administrarea de două ori pe zi a famotidinei 40 mg.
Famotidină (doză unică de 40 mg)/ ledipasvir (doză unică de 90 mg) <sup>c</sup> / sofosbuvir (doză unică de 400 mg) <sup>c, d</sup>  Famotidină administrată cu 12 ore înainte de Harvoni <sup>d</sup>	Ledipasvir ↓ C <sub>max</sub> 0,83 (0,69; 1,00) ↔ ASC 0,98 (0,80; 1,20)  Sofosbuvir ↔ C <sub>max</sub> 1,00 (0,76; 1,32) ↔ ASC 0,95 (0,82; 1,10)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,13 (1,07; 1,20) ↔ ASC 1,06 (1,01; 1,12)  (Creșterea pH-ului gastric)	

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) pentru ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Harvoni
<b>Inhibitori ai pompei de protoni</b>		
Omeprazol (20 mg o dată pe zi)/ ledipasvir (doză unică de 90 mg) <sup>c</sup> / sofosbuvir (doză unică de 400 mg) <sup>c</sup>  Omeprazol administrat simultan cu Harvoni  Lansoprazol <sup>e</sup> Rabeprazol <sup>e</sup> Pantoprazol <sup>e</sup> Esomeprazol <sup>e</sup>	Ledipasvir ↓ C <sub>max</sub> 0,89 (0,61; 1,30) ↓ ASC 0,96 (0,66; 1,39)  Sofosbuvir ↔ C <sub>max</sub> 1,12 (0,88; 1,42) ↔ ASC 1,00 (0,80; 1,25)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,14 (1,01; 1,29) ↔ ASC 1,03 (0,96; 1,12)  (Creșterea pH-ului gastric)	Se pot administra doze de inhibitori ai pompei de protoni comparabile cu omeprazol 20 mg, simultan cu Harvoni. Inhibitorii pompei de protoni nu trebuie administrați înainte de administrarea Harvoni.
<b>ANTIARITMICE</b>		
Amiodaronă	Nu se cunoaște efectul asupra concentrațiilor plasmatice de amiodaronă, sofosbuvir și ledipasvir.	Administrarea concomitentă a amiodaronei cu o schemă terapeutică ce conține sofosbuvir poate determina bradicardie simptomatică gravă. A se utiliza numai dacă nu este disponibil niciun alt tratament alternativ. Dacă acest medicament se administrează concomitent cu Harvoni, se recomandă supravegherea atentă (vezi pct. 4.4 și 4.8).
Digoxină	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↑ Digoxină ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Inhibarea gp-P)	Administrarea de Harvoni concomitent cu digoxină poate determina creșterea concentrației de digoxină. Sunt necesare măsuri de precauție și se recomandă monitorizarea concentrației terapeutice de digoxină în cazul administrării concomitente cu Harvoni.
<b>ANTICOAGULANTE</b>		
Dabigatran etexilat	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↑ Dabigatran ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Inhibarea gp-P)	Se recomandă monitorizarea clinică, identificarea semnelor de hemoragie și anemie, în cazul administrării de Harvoni concomitent cu dabigatran etexilat. Efectuarea unui test de coagulare contribuie la identificarea pacienților cu risc crescut de hemoragie din cauza expunerii crescute la dabigatran.
Antagoniști ai vitaminei K	Interacțiunea nu a fost studiată.	Este recomandată monitorizarea atentă a INR în cazul utilizării tuturor antagoniștilor vitaminei K, din cauza modificărilor funcției hepatice în cursul tratamentului cu Harvoni.
<b>ANTICONVULSIVANTE</b>		
Fenobarbital Fenitoină	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Inducerea gp-P)	Este contraindicată administrarea de Harvoni împreună cu fenobarbitalul și fenitoina (vezi pct. 4.3).

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) pentru ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Harvoni
Carbamazepină	<p>Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↓ Ledipasvir</p> <p><i>S-a observat:</i> Sofosbuvir ↓ C<sub>max</sub> 0,52 (0,43; 0,62) ↓ ASC 0,52 (0,46; 0,59) C<sub>min</sub> (NSC)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,04 (0,97; 1,11) ↔ ASC 0,99 (0,94; 1,04) C<sub>min</sub> (NSC)</p> <p>(Inducerea gp-P)</p>	Este contraindicată administrarea de Harvoni împreună cu carbamazepina (vezi pct. 4.3).
Oxcarbazepină	<p>Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p> <p>(Inducerea gp-P)</p>	Se preconizează că administrarea de Harvoni concomitent cu oxcarbazepină va determina scăderi ale concentrației de ledipasvir și sofosbuvir, ducând la diminuarea efectului terapeutic al Harvoni. Această administrare concomitentă nu este recomandată (vezi pct.4.4).
<b>ANTIMICOBACTERIENE</b>		
Rifampicină (600 mg o dată pe zi)/ ledipasvir (doză unică de 90 mg) <sup>d</sup>	<p>Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> Rifampicină ↔ C<sub>max</sub> ↔ ASC ↔ C<sub>min</sub></p> <p><i>S-a observat:</i> Ledipasvir ↓ C<sub>max</sub> 0,65 (0,56; 0,76) ↓ ASC 0,41 (0,36; 0,48)</p> <p>(Inducerea gp-P)</p>	Este contraindicată administrarea de Harvoni împreună cu rifampicina (vezi pct. 4.3).

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) pentru ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Harvoni
Rifampicină (600 mg o dată pe zi)/ sofosbuvir (doză unică de 400 mg) <sup>d</sup>	<p>Interacțiunea nu a fost studiată.</p> <p><i>Se preconizează:</i> Rifampicină ↔ C<sub>max</sub> ↔ ASC ↔ C<sub>min</sub></p> <p><i>S-a observat:</i> Sofosbuvir ↓ C<sub>max</sub> 0,23 (0,19; 0,29) ↓ ASC 0,28 (0,24, 0,32)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,23 (1,14, 1,34) ↔ ASC 0,95 (0,88, 1,03)</p> <p>(Inducerea gp-P)</p>	
Rifabutină	<p>Interacțiunea nu a fost studiată.</p> <p><i>Se preconizează:</i> ↓ Ledipasvir</p> <p><i>S-a observat:</i> Sofosbuvir ↓ C<sub>max</sub> 0,64 (0,53; 0,77) ↓ ASC 0,76 (0,63; 0,91) C<sub>min</sub> (NSC)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,15 (1,03; 1,27) ↔ ASC 1,03 (0,95; 1,12) C<sub>min</sub> (NSC)</p> <p>(Inducerea gp-P)</p>	Este contraindicată administrarea de Harvoni împreună cu rifabutina (vezi pct. 4.3).
Rifapentină	<p>Interacțiunea nu a fost studiată.</p> <p><i>Se preconizează:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Inducerea gp-P)</p>	Se preconizează că administrarea de Harvoni concomitent cu rifapentină va determina scăderi ale concentrației de ledipasvir și sofosbuvir, ducând la diminuarea efectului terapeutic al Harvoni. Aceste administrări concomitente nu sunt recomandate.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) pentru ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Harvoni
<b><i>SEDATIVE/HIPNOTICE</i></b>		
Midazolam (doză unică de 2,5 mg)/ ledipasvir (doză unică de 90 mg)  <		

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) pentru ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Harvoni
Emtricitabină/ rilpivirină/ fumarat de tenofovir disoproxil (200 mg/ 25 mg/ 300 mg o dată pe zi)/ ledipasvir (90 mg o dată pe zi) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg o dată pe zi) <sup>c, d</sup>	<p>Emtricitabină</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,02 (0,98; 1,06)</p> <p>↔ ASC 1,05 (1,02; 1,08)</p> <p>↔ C<sub>min</sub> 1,06 (0,97; 1,15)</p> <p>Rilpivirină</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,88; 1,07)</p> <p>↔ ASC 1,02 (0,94; 1,11)</p> <p>↔ C<sub>min</sub> 1,12 (1,03; 1,21)</p> <p>Tenofovir</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,32 (1,25; 1,39)</p> <p>↑ ASC 1,40 (1,31; 1,50)</p> <p>↑ C<sub>min</sub> 1,91 (1,74; 2,10)</p> <p>Ledipasvir</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,01 (0,95; 1,07)</p> <p>↔ ASC 1,08 (1,02; 1,15)</p> <p>↔ C<sub>min</sub> 1,16 (1,08; 1,25)</p> <p>Sofosbuvir</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,05 (0,93; 1,20)</p> <p>↔ ASC 1,10 (1,01; 1,21)</p> <p>GS-331007</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,06 (1,01; 1,11)</p> <p>↔ ASC 1,15 (1,11; 1,19)</p> <p>↔ C<sub>min</sub> 1,18 (1,13; 1,24)</p>	Nu este necesară ajustarea dozei de Harvoni sau emtricitabină/ rilpivirină/ fumarat de tenofovir disoproxil.
Abacavir/ lamivudină (600 mg/ 300 mg o dată pe zi)/ ledipasvir (90 mg o dată pe zi) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg o dată pe zi) <sup>c, d</sup>	<p>Abacavir</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 0,92 (0,87; 0,97)</p> <p>↔ ASC 0,90 (0,85; 0,94)</p> <p>Lamivudină</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 0,93 (0,87; 1,00)</p> <p>↔ ASC 0,94 (0,90; 0,98)</p> <p>↔ C<sub>min</sub> 1,12 (1,05; 1,20)</p> <p>Ledipasvir</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,10 (1,01; 1,19)</p> <p>↔ ASC 1,18 (1,10; 1,28)</p> <p>↔ C<sub>min</sub> 1,26 (1,17; 1,36)</p> <p>Sofosbuvir</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,08 (0,85; 1,35)</p> <p>↔ ASC 1,21 (1,09; 1,35)</p> <p>GS-331007</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,00 (0,94; 1,07)</p> <p>↔ ASC 1,05 (1,01; 1,09)</p> <p>↔ C<sub>min</sub> 1,08 (1,01; 1,14)</p>	Nu este necesară ajustarea dozei de Harvoni sau abacavir/ lamivudină.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) pentru ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Harvoni
<b>MEDICAMENTE ANTIVIRALE ANTI-HIV: INHIBITORI AI PROTEAZEI HIV</b>		
Atazanavir potențat cu ritonavir (300 mg/ 100 mg o dată pe zi)/ ledipasvir (90 mg o dată pe zi) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg o dată pe zi) <sup>c, d</sup>	<p>Atazanavir ↔ C<sub>max</sub> 1,07 (1,00; 1,15) ↔ ASC 1,33 (1,25; 1,42) ↑ C<sub>min</sub> 1,75 (1,58; 1,93)</p> <p>Ledipasvir ↑ C<sub>max</sub> 1,98 (1,78; 2,20) ↑ ASC 2,13 (1,89; 2,40) ↑ C<sub>min</sub> 2,36 (2,08; 2,67)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C<sub>max</sub> 0,96 (0,88; 1,05) ↔ ASC 1,08 (1,02; 1,15)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,13 (1,08; 1,19) ↔ ASC 1,23 (1,18; 1,29) ↔ C<sub>min</sub> 1,28 (1,21; 1,36)</p>	<p>Nu este necesară ajustarea dozei de Harvoni sau atazanavir (potențat cu ritonavir).</p> <p>Pentru asocierea tenofovir/emtricitabină + atazanavir/ritonavir, vezi mai jos.</p>
<p>Atazanavir potențat cu ritonavir (300 mg/ 100 mg o dată pe zi) + emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil (200 mg/ 300 mg o dată pe zi)/ ledipasvir (90 mg o dată pe zi)<sup>c</sup>/ sofosbuvir (400 mg o dată pe zi)<sup>c, d</sup></p> <p>Administrate simultan<sup>f</sup></p>	<p>Atazanavir ↔ C<sub>max</sub> 1,07 (0,99; 1,14) ↔ ASC 1,27 (1,18; 1,37) ↑ C<sub>min</sub> 1,63 (1,45; 1,84)</p> <p>Ritonavir ↔ C<sub>max</sub> 0,86 (0,79; 0,93) ↔ ASC 0,97 (0,89; 1,05) ↑ C<sub>min</sub> 1,45 (1,27; 1,64)</p> <p>Emtricitabină ↔ C<sub>max</sub> 0,98 (0,94; 1,02) ↔ ASC 1,00 (0,97; 1,04) ↔ C<sub>min</sub> 1,04 (0,96; 1,12)</p> <p>Tenofovir ↑ C<sub>max</sub> 1,47 (1,37; 1,58) ↔ ASC 1,35 (1,29; 1,42) ↑ C<sub>min</sub> 1,47 (1,38; 1,57)</p> <p>Ledipasvir ↑ C<sub>max</sub> 1,68 (1,54; 1,84) ↑ ASC 1,96 (1,74; 2,21) ↑ C<sub>min</sub> 2,18 (1,91; 2,50)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C<sub>max</sub> 1,01 (0,88; 1,15) ↔ ASC 1,11 (1,02; 1,21)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,17 (1,12; 1,23) ↔ ASC 1,31 (1,25; 1,36) ↑ C<sub>min</sub> 1,42 (1,34; 1,49)</p>	<p>În cazul administrării cu fumarat de tenofovir disoproxil utilizat în asociere cu atazanavir/ritonavir, Harvoni a determinat creșterea concentrației de tenofovir.</p> <p>Siguranța administrării de fumarat de tenofovir disoproxil în condițiile administrării de Harvoni și un medicament care potențează acțiunea farmacocinetică (de exemplu ritonavir sau cobicistat) nu a fost stabilită.</p> <p>Această asociere trebuie utilizată cu precauție, cu monitorizare renală frecventă, dacă nu sunt disponibile alte alternative (vezi pct. 4.4).</p> <p>Concentrațiile de atazanavir sunt, de asemenea, crescute, prezentând riscul unor valori crescute ale bilirubinei/icter. Acest risc este chiar mai crescut dacă se utilizează ribavirină ca parte a tratamentului pentru VHC.</p>



Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) pentru ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Harvoni
Darunavir potențat cu ritonavir (800 mg/ 100 mg o dată pe zi)/ ledipasvir (90 mg o dată pe zi) <sup>d</sup>	<p>Darunavir</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,02 (0,88; 1,19)</p> <p>↔ ASC 0,96 (0,84; 1,11)</p> <p>↔ C<sub>min</sub> 0,97 (0,86; 1,10)</p> <p>Ledipasvir</p> <p>↑ C<sub>max</sub> 1,45 (1,34; 1,56)</p> <p>↑ ASC 1,39 (1,28; 1,49)</p> <p>↑ C<sub>min</sub> 1,39 (1,29; 1,51)</p>	<p>Nu este necesară ajustarea dozei de Harvoni sau darunavir (potențat cu ritonavir).</p> <p>Pentru asocierea tenofovir/emtricitabină + darunavir/ritonavir, vezi mai jos.</p>
Darunavir potențat cu ritonavir (800 mg/ 100 mg o dată pe zi)/ sofosbuvir (400 mg o dată pe zi)	<p>Darunavir</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,94; 1,01)</p> <p>↔ ASC 0,97 (0,94; 1,00)</p> <p>↔ C<sub>min</sub> 0,86 (0,78; 0,96)</p> <p>Sofosbuvir</p> <p>↑ C<sub>max</sub> 1,45 (1,10; 1,92)</p> <p>↑ ASC 1,34 (1,12; 1,59)</p> <p>GS-331007</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,90; 1,05)</p> <p>↔ ASC 1,24 (1,18; 1,30)</p>	
<p>Darunavir potențat cu ritonavir (800 mg/ 100 mg o dată pe zi) + emtricitabină/ fumarat de tenofovir disoproxil (200 mg/ 300 mg o dată pe zi)/ ledipasvir (90 mg o dată pe zi)<sup>c/</sup> sofosbuvir (400 mg o dată pe zi)<sup>c, d</sup></p> <p>Administrate simultan<sup>f</sup></p>	<p>Darunavir</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,01 (0,96; 1,06)</p> <p>↔ ASC 1,04 (0,99; 1,08)</p> <p>↔ C<sub>min</sub> 1,08 (0,98; 1,20)</p> <p>Ritonavir</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,17 (1,01; 1,35)</p> <p>↔ ASC 1,25 (1,15; 1,36)</p> <p>↑ C<sub>min</sub> 1,48 (1,34; 1,63)</p> <p>Emtricitabină</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,02 (0,96; 1,08)</p> <p>↔ ASC 1,04 (1,00; 1,08)</p> <p>↔ C<sub>min</sub> 1,03 (0,97; 1,10)</p> <p>Tenofovir</p> <p>↑ C<sub>max</sub> 1,64 (1,54; 1,74)</p> <p>↑ ASC 1,50 (1,42; 1,59)</p> <p>↑ C<sub>min</sub> 1,59 (1,49; 1,70)</p> <p>Ledipasvir</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,11 (0,99; 1,24)</p> <p>↔ ASC 1,12 (1,00; 1,25)</p> <p>↔ C<sub>min</sub> 1,17 (1,04; 1,31)</p> <p>Sofosbuvir</p> <p>↓ C<sub>max</sub> 0,63 (0,52; 0,75)</p> <p>↓ ASC 0,73 (0,65; 0,82)</p> <p>GS-331007</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,10 (1,04; 1,16)</p> <p>↔ ASC 1,20 (1,16; 1,24)</p> <p>↔ C<sub>min</sub> 1,26 (1,20; 1,32)</p>	<p>În cazul administrării cu darunavir/ritonavir utilizate în asociere cu fumarat de tenofovir disoproxil, Harvoni a determinat creșterea concentrației de tenofovir.</p> <p>Siguranța administrării de fumarat de tenofovir disoproxil în condițiile administrării de Harvoni și un medicament care potențează acțiunea farmacocinetică (de exemplu ritonavir sau cobicistat) nu a fost stabilită.</p> <p>Această asociere trebuie utilizată cu precauție, cu monitorizare renală frecventă, dacă nu sunt disponibile alte alternative (vezi pct. 4.4).</p>

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) pentru ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Harvoni
Lopinavir potențat cu ritonavir + emtricitabină/ fumarat de tenofovir disoproxil	<p>Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↑ Lopinavir ↑ Ritonavir</p> <p>↔ Emtricitabină ↑ Tenofovir</p> <p>↑ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p>	<p>În cazul administrării cu lopinavir/ritonavir utilizat în asociere cu fumarat de tenofovir disoproxil, se preconizează că Harvoni determină creșterea concentrației de tenofovir.</p> <p>Siguranța administrării de fumarat de tenofovir disoproxil în condițiile administrării de Harvoni și un medicament care potențează acțiunea farmacocinetică (de exemplu ritonavir sau cobicistat) nu a fost stabilită.</p> <p>Această asociere trebuie utilizată cu precauție, cu monitorizare renală frecventă, dacă nu sunt disponibile alte alternative (vezi pct. 4.4).</p>
Tipranavir potențat cu ritonavir	<p>Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p> <p>(Inducerea gp-P)</p>	<p>Se preconizează că administrarea de Harvoni concomitent cu tipranavir (potențat cu ritonavir) va determina scăderi ale concentrației de ledipasvir, ducând la diminuarea efectului terapeutic al Harvoni. Administrarea concomitentă nu este recomandată.</p>
<b>MEDICAMENTE ANTIVIRALE ANTI-HIV: INHIBITORI AI INTEGRAZEI</b>		
Raltegravir (400 mg de două ori pe zi)/ ledipasvir (90 mg o dată pe zi) <sup>d</sup>	<p>Raltegravir ↓ C<sub>max</sub> 0,82 (0,66; 1,02) ↔ ASC 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) ↔ ASC 0,91 (0,84; 1,00) ↔ C<sub>min</sub> 0,89 (0,81; 0,98)</p>	Nu este necesară ajustarea dozei de Harvoni sau raltegravir.
Raltegravir (400 mg de două ori pe zi)/ sofosbuvir (400 mg o dată pe zi) <sup>d</sup>	<p>Raltegravir ↓ C<sub>max</sub> 0,57 (0,44; 0,75) ↓ ASC 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) ↔ ASC 0,95 (0,82; 1,09)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,09 (0,99; 1,19) ↔ ASC 1,02 (0,97; 1,08)</p>	

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) pentru ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Harvoni
Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabină/ fumarat de tenofovir disoproxil (150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg o dată pe zi)/ ledipasvir (90 mg o dată pe zi) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg o dată pe zi) <sup>c</sup>	<p>Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↔ Emtricitabină ↑ Tenofovir</p> <p><i>S-a observat:</i> Elvitegravir ↔ C<sub>max</sub> 0,88 (0,82; 0,95) ↔ ASC 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) ↑ ASC 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) ↑ ASC 1,78 (1,64; 1,94) ↑ C<sub>min</sub> 1,91 (1,76; 2,08)</p> <p>Sofosbuvir ↑ C<sub>max</sub> 1,33 (1,14; 1,56) ↑ ASC 1,36 (1,21; 1,52)</p> <p>GS-331007 ↑ C<sub>max</sub> 1,33 (1,22; 1,44) ↑ ASC 1,44 (1,41; 1,48) ↑ C<sub>min</sub> 1,53 (1,47; 1,59)</p>	<p>În cazul administrării împreună cu elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabină/ fumarat de tenofovir disoproxil, se preconizează că Harvoni determină creșterea concentrației de tenofovir.</p> <p>Siguranța administrării de fumarat de tenofovir disoproxil în condițiile administrării de Harvoni și un medicament care potențează acțiunea farmacocinetică (de exemplu ritonavir sau cobicistat) nu a fost stabilită.</p> <p>Această asociere trebuie utilizată cu precauție, cu monitorizare renală frecventă, dacă nu sunt disponibile alte alternative (vezi pct. 4.4).</p>
Dolutegravir	<p>Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↔ Dolutegravir ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p>	Nu este necesară ajustarea dozei.
<b>SUPLIMENTE PE BAZĂ DE PLANTE</b>		
Sunătoare	<p>Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p> <p>(Inducerea gp-P)</p>	Este contraindicată administrarea de Harvoni împreună cu sunătoare (vezi pct. 4.3).

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) pentru ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Harvoni
<b>INHIBITORI AI HMG-CoA REDUCTAZEI</b>		
Rosuvastatină <sup>g</sup>	↑ Rosuvastatină  (Inhibarea proteinelor transportoare de medicamente OATP și BCRP)	Administrarea de Harvoni concomitent cu rosuvastatină poate determina creșterea semnificativă a concentrației de rosuvastatină (creștere de mai multe ori a ASC), care este asociată cu un risc crescut de miopatie, inclusiv rhabdmioliză. Este contraindicată administrarea concomitentă de Harvoni și rosuvastatină (vezi pct. 4.3).
Pravastatină <sup>g</sup>	↑ Pravastatină	Administrarea de Harvoni concomitent cu pravastatină poate determina creșterea semnificativă a concentrației de pravastatină, care este asociată cu un risc crescut de miopatie. La acești pacienți este recomandat controlul clinic și biochimic și poate fi necesară o ajustare a dozei (vezi pct. 4.4).
Alte statine	<i>Se preconizează:</i> ↑ Statine	Nu se pot exclude interacțiunile cu alți inhibitori ai HMG-CoA reductazei. În cazul administrării concomitente cu Harvoni, trebuie luată în considerare utilizarea unei doze scăzute de statine și trebuie monitorizate cu atenție reacțiile adverse la statine (vezi pct. 4.4).
<b>ANALGEZICE NARCOTICE</b>		
Metadonă	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↔ Ledipasvir	Nu este necesară ajustarea dozei de Harvoni sau metadonă.
Metadonă (Tratament de întreținere cu metadonă [30 până la 130 mg/zilnic])/ sofosbuvir (400 mg o dată pe zi) <sup>d</sup>	R-metadonă ↔ C <sub>max</sub> 0,99 (0,85; 1,16) ↔ ASC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C <sub>min</sub> 0,94 (0,77; 1,14)  S-metadonă ↔ C <sub>max</sub> 0,95 (0,79; 1,13) ↔ ASC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C <sub>min</sub> 0,95 (0,74; 1,22)  Sofosbuvir ↓ C <sub>max</sub> 0,95 (0,68; 1,33) ↑ ASC 1,30 (1,00; 1,69)  GS-331007 ↓ C <sub>max</sub> 0,73 (0,65; 0,83) ↔ ASC 1,04 (0,89; 1,22)	

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) pentru ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Harvoni
<b>IMUNOSUPRESOARE</b>		
Ciclosporină <sup>g</sup>	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↑ Ledipasvir ↔ Ciclosporină	Nu este necesară ajustarea dozei de Harvoni sau ciclosporină la inițierea administrării concomitente. După aceea, poate fi necesară monitorizarea atentă și o posibilă ajustare a dozei de ciclosporină.
Ciclosporină (doză unică de 600 mg)/sofosbuvir (doză unică de 400 mg) <sup>h</sup>	Ciclosporină ↔ C <sub>max</sub> 1,06 (0,94; 1,18) ↔ ASC 0,98 (0,85; 1,14)  Sofosbuvir ↑ C <sub>max</sub> 2,54 (1,87; 3,45) ↑ ASC 4,53 (3,26; 6,30)  GS-331007 ↓ C <sub>max</sub> 0,60 (0,53; 0,69) ↔ ASC 1,04 (0,90; 1,20)	
Tacrolimus	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↔ Ledipasvir	Nu este necesară ajustarea dozei de Harvoni sau tacrolimus la inițierea administrării concomitente. După aceea, poate fi necesară monitorizarea atentă și o posibilă ajustare a dozei de tacrolimus.
Tacrolimus (doză unică de 5 mg)/sofosbuvir (doză unică de 400 mg) <sup>h</sup>	Tacrolimus ↓ C <sub>max</sub> 0,73 (0,59; 0,90) ↑ ASC 1,09 (0,84; 1,40)  Sofosbuvir ↓ C <sub>max</sub> 0,97 (0,65; 1,43) ↑ ASC 1,13 (0,81; 1,57)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 0,97 (0,83; 1,14) ↔ ASC 1,00 (0,87; 1,13)	

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) pentru ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Harvoni
<b>CONTRACEPTIVE ORALE</b>		
Norgestimat/ etinilestradiol (norgestimat 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinilestradiol 0,025 mg)/ ledipasvir (90 mg o dată pe zi) <sup>d</sup>	<p>Norelgestromin ↔ C<sub>max</sub> 1,02 (0,89; 1,16) ↔ ASC 1,03 (0,90; 1,18) ↔ C<sub>min</sub> 1,09 (0,91; 1,31)</p> <p>Norgestrel ↔ C<sub>max</sub> 1,03 (0,87; 1,23) ↔ ASC 0,99 (0,82; 1,20) ↔ C<sub>min</sub> 1,00 (0,81; 1,23)</p> <p>Etinilestradiol ↑ C<sub>max</sub> 1,40 (1,18; 1,66) ↔ ASC 1,20 (1,04; 1,39) ↔ C<sub>min</sub> 0,98 (0,79; 1,22)</p>	Nu este necesară ajustarea dozei de contraceptive orale.
Norgestimat/ etinilestradiol (norgestimat 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinilestradiol 0,025 mg)/ sofosbuvir (400 mg o dată pe zi) <sup>d</sup>	<p>Norelgestromin ↔ C<sub>max</sub> 1,07 (0,94; 1,22) ↔ ASC 1,06 (0,92; 1,21) ↔ C<sub>min</sub> 1,07 (0,89; 1,28)</p> <p>Norgestrel ↔ C<sub>max</sub> 1,18 (0,99; 1,41) ↑ ASC 1,19 (0,98; 1,45) ↑ C<sub>min</sub> 1,23 (1,00; 1,51)</p> <p>Etinilestradiol ↔ C<sub>max</sub> 1,15 (0,97; 1,36) ↔ ASC 1,09 (0,94; 1,26) ↔ C<sub>min</sub> 0,99 (0,80; 1,23)</p>	

- a Raportul mediilor (În 90%) parametrilor farmacocinetici pentru medicamentele administrate concomitent exclusiv cu un medicament de studiu sau în asociere cu ambele medicamente de studiu. Niciun efect = 1,00.
- b Toate studiile privind interacțiunile au fost efectuate la voluntari sănătoși.
- c Administrat sub forma Harvoni
- d Intervalul de 70-143% în cadrul căruia nu apar interacțiuni farmacocinetice.
- e Acestea sunt medicamente din cadrul aceleiași clase, pentru care se preconizează interacțiuni similare.
- f Administrarea în etape (la interval de 12 ore) de atazanavir/ritonavir + emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil sau darunavir/ritonavir + emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil și Harvoni a furnizat rezultate similare.
- g Studiul a fost efectuat în prezența altor două medicamente antivirale cu acțiune directă.
- h Limita intervalului de bioechivalență/echivalență 80-125%.

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

##### Femei aflate la vârsta fertilă / contracepția la bărbați și femei

La utilizarea de Harvoni în asociere cu ribavirină, este necesară prudență extremă pentru a evita sarcina la paciente și la partenerii pacienților. La toate speciile de animale expuse la ribavirină s-au observat efecte teratogene și/sau embriocide semnificative. Femeile aflate la vârsta fertilă sau partenerii acestora trebuie să utilizeze o măsură contraceptivă eficientă în timpul tratamentului și o perioadă de timp după încheierea acestuia, după cum se recomandă în Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ribavirină. Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ribavirină pentru informații suplimentare.

## Sarcina

Datele provenite din utilizarea ledipasvirului, sofosbuvirului sau a Harvoni la femeile gravide sunt inexistente sau limitate (mai puțin de 300 de rezultate obținute din sarcini).

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe asupra funcției de reproducere. Nu s-au observat efecte semnificative asupra dezvoltării fetale, la utilizarea ledipasvirului sau a sofosbuvirului, la șobolani sau la iepuri. Cu toate acestea, trebuie menționat că nu a fost posibilă estimarea exactă a valorilor limită pentru expunerea la sofosbuvir la șobolani, comparativ cu expunerea la om, la doza clinică recomandată (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Harvoni în timpul sarcinii.

## Alăptarea

Nu se cunoaște dacă ledipasvirul sau sofosbuvirul și metaboliții acestuia se excretă în laptele uman.

Datele farmacocinetice la animale au evidențiat excreția ledipasvirului și a metaboliților sofosbuvirului în lapte (vezi pct. 5.3).

Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. De aceea, Harvoni nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

## Fertilitatea

Nu sunt disponibile date referitoare la efectul Harvoni asupra fertilității. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare ale ledipasvirului sau ale sofosbuvirului asupra fertilității.

În cazul administrării de ribavirină în asociere cu Harvoni, trebuie respectate contraindicațiile referitoare la utilizarea ribavirinei în timpul sarcinii și alăptării (vezi și Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ribavirină).

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Harvoni (administrat în monoterapie sau în asociere cu ribavirină) nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pacienții trebuie informați cu privire la faptul că oboseala a apărut mai frecvent la pacienții tratați cu ledipasvir/sofosbuvir comparativ cu placebo.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță la adulți

Evaluarea privind siguranța Harvoni s-a bazat în principal pe datele coroborate din studiile clinice de fază 3 efectuate fără un grup martor, la care au participat 1952 de pacienți cărora li s-a administrat Harvoni timp de 8, 12 sau 24 de săptămâni (incluzând 872 de pacienți care au primit Harvoni în asociere cu ribavirină).

Proporția de pacienți la care tratamentul a fost întrerupt definitiv din cauza evenimentelor adverse a fost de 0%, < 1% și 1% pentru pacienții cărora li s-a administrat ledipasvir/sofosbuvir timp de 8, 12 și respectiv 24 săptămâni și < 1%, 0% și 2% pentru pacienții cărora li s-a administrat tratament cu asocierea ledipasvir/sofosbuvir + ribavirină timp de 8, 12 și respectiv 24 săptămâni.

În studiile clinice, oboseala și cefaleea au apărut mai frecvent la pacienții tratați cu ledipasvir/sofosbuvir comparativ cu placebo. Atunci când ledipasvirul/sofosbuvirul au fost studiate împreună cu ribavirină, cele mai frecvente reacții adverse la medicament în urma tratamentului cu asocierea ledipasvir/sofosbuvir + ribavirină au fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut

pentru tratamentul cu ribavirină, fără nicio creștere a frecvenței sau severității reacțiilor adverse preconizate la medicament.

#### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

La administrarea Harvoni, au fost identificate următoarele reacții adverse la medicament (Tabelul 7). Reacțiile adverse sunt prezentate în tabelul de mai jos, clasificate în funcție de aparatele, sistemele și organele afectate și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ) sau foarte rare ( $< 1/10000$ ).

**Tabelul 7: Reacțiile adverse la medicament identificate pentru tratamentul cu Harvoni**

<b>Frecvență</b>	<b>Reacție adversă la medicament</b>
<i>Tulburări ale sistemului nervos:</i>	
Foarte frecvente	cefalee
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:</i>	
Frecvente	erupție cutanată tranzitorie
Cu frecvență necunoscută	angioedem
<i>Tulburări generale:</i>	
Foarte frecvente	oboseală

#### Adulții cu ciroză hepatică decompensată și/sau în așteptarea transplantului hepatic sau post-transplant hepatic

Profilul de siguranță al ledipasvirului/sofosbuvirului, administrate împreună cu ribavirină timp de 12 sau 24 săptămâni la adulți cu boală hepatică decompensată și/sau la adulți post-transplant hepatic a fost evaluat în două studii clinice în regim deschis (SOLAR-1 și SOLAR-2). Nu au fost identificate reacții adverse noi la medicament la pacienții cu ciroză hepatică decompensată și/sau la pacienții post-transplant cărora li s-a administrat ledipasvir/sofosbuvir cu ribavirină. Deși evenimentele adverse, inclusiv evenimente adverse grave, au apărut mai frecvent în acest studiu comparativ cu studiile care au exclus pacienții cu boală hepatică decompensată și/sau pacienții post-transplant hepatic, evenimentele adverse observate au fost cele anticipate să apară ca sechele clinice ale bolii hepatice avansate și/sau ale transplantului sau au fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al ribavirinei (vezi pct. 5.1 pentru detalii privind acest studiu).

La 39% și, respectiv, 13% dintre pacienții tratați cu ledipasvir/sofosbuvir împreună cu ribavirină au apărut scăderi ale hemoglobinei la valori  $< 10$  g/dl și, respectiv,  $< 8,5$  g/dl în cursul tratamentului. Administrarea de ribavirină a fost întreruptă la 15% dintre pacienți.

La 7% dintre pacienții cu transplant hepatic au fost modificate medicamentele imunosupresoare.

#### Pacienți cu insuficiență renală

Tratamentul cu ledipasvir/sofosbuvir a fost administrat timp de 12 săptămâni la 18 pacienți cu HCC de genotip 1 și insuficiență renală severă, în cadrul unui studiu efectuat în regim deschis (Studiul 0154). În acest set limitat de date referitoare la siguranța clinică, frecvența cu care s-au înregistrat evenimentele adverse nu a fost în mod clar crescută față de cea preconizată la pacienții cu insuficiență renală severă.

Siguranța Harvoni a fost evaluată în cadrul unui studiu necontrolat cu durată de 12 săptămâni, la care au participat 95 de pacienți cu IRST, care necesitau dializă (Studiul 4063). În acest context, expunerea la metabolitul GS-331007 al sofosbuvirului este crescută de 20 de ori, depășind nivelurile la care au fost observate reacții adverse în studiile preclinice. În acest set limitat de date referitoare la siguranța clinică, frecvența cu care s-au înregistrat evenimente adverse și decese nu a fost în mod clar crescută față de cea preconizată la pacienții cu IRST.



## Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Harvoni la copiii cu vârsta de 3 ani și peste se bazează pe datele dintr-un studiu clinic deschis, de fază 2 (Studiul 1116), în care au fost înscrși 226 de pacienți care au fost tratați cu ledipasvir/sofosbuvir timp de 12 sau 24 săptămâni sau cu ledipasvir/sofosbuvir plus ribavirină timp de 24 săptămâni. Reacțiile adverse observate au fost în conformitate cu cele observate în studiile clinice cu ledipasvir/sofosbuvir la adulți (vezi Tabelul 7).

## Descrierea reacțiilor adverse selectate

### *Aritmii cardiace*

Au fost observate cazuri de bradicardie severă și bloc la nivel cardiac atunci când Harvoni se utilizează cu amiodarona și/sau alte medicamente care scad frecvența cardiacă (vezi pct. 4.4 și 4.5).

### *Afecțiuni cutanate*

Cu frecvență necunoscută: sindromul Stevens-Johnson

## Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în Anexa V.

## **4.9 Supradozaj**

Dozele maxime documentate pentru ledipasvir și sofosbuvir au fost de 120 mg de două ori pe zi timp de 10 zile și respectiv o doză unică de 1200 mg. În studiile respective efectuate la voluntari sănătoși, nu s-au observat efecte imprevizibile la aceste valori ale dozelor, iar reacțiile adverse au fost similare din punct de vedere al frecvenței și severității cu cele raportate pentru grupurile de tratament cu placebo. Nu se cunosc efectele unor doze mai mari.

Nu există niciun antidot specific pentru supradozajul cu Harvoni. În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat pentru a decela apariția manifestărilor de toxicitate. Tratamentul supradozajului cu Harvoni constă din măsuri generale de susținere, care includ monitorizarea semnelor vitale, precum și observarea stării clinice a pacientului. Este puțin probabil ca hemodializa să poată elimina în mod semnificativ ledipasvirul, deoarece ledipasvirul se leagă extensiv de proteinele plasmatiche. Hemodializa poate elimina în mod eficient metabolitul circulant principal al sofosbuvirului, GS-331007, cu o rată de eliminare de 53%.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antivirale cu acțiune directă, codul ATC: J05AP51

#### Mecanism de acțiune

Ledipasvirul este un inhibitor al VHC, care țintește proteina NS5A a VHC, care prezintă un rol esențial atât pentru replicarea ARN-ului, cât și pentru formarea virionilor VHC. Confirmarea biochimică a inhibării NS5A de către ledipasvir nu este posibilă în prezent, deoarece NS5A nu are nicio funcție enzimatică. Studiile *in vitro* privind selecția rezistenței și rezistența încrucișată evidențiază faptul că ledipasvirul țintește NS5A ca mod de acțiune.

Sofosbuvirul este un inhibitor pan-genotopic al ARN-polimerazei NS5B, polimerază dependentă de ARN-ul VHC, care prezintă un rol esențial în replicarea virală. Sofosbuvirul este un promedicament

nucleotidic metabolizat intracelular, cu formarea analogului trifosfat al uridinei (GS-461203), activ din punct de vedere farmacologic, care poate fi încorporat în ARN VHC prin acțiunea polimerazei NS5B, unde determină întreruperea sintezei lanțului. GS-461203 (metabolitul activ al sofosbuvirului) nu este nici inhibitor al ADN- sau ARN-polimerazelor umane și nici inhibitor al ARN-polimerazei mitochondriale.

#### Activitate antivirală

Valorile  $CE_{50}$  a ledipasvirului și sofosbuvirului împotriva repliconilor cu lungime completă sau chimerici care codifică secvențe NS5A și NS5B din izolatele clinice sunt detaliate în Tabelul 8. Prezența serului uman în concentrație de 40% nu a avut niciun efect asupra activității anti-VHC a sofosbuvirului, dar a determinat scăderea de 12 ori a activității anti-VHC a ledipasvirului împotriva repliconilor VHC de genotip 1.

**Tabelul 8: Activitatea ledipasvirului și sofosbuvirului împotriva repliconilor chimerici**

Genotipul repliconilor	Activitatea ledipasvirului( $CE_{50}$ , nM)		Activitatea sofosbuvirului( $CE_{50}$ , nM)	
	Repliconi stabili	Repliconi tranzitorii NS5A Mediana (interval) <sup>a</sup>	Repliconi stabili	Repliconi tranzitorii NS5B Mediana (interval) <sup>a</sup>
Genotip 1a	0,031	0,018 (0,009-0,085)	40	62 (29-128)
Genotip 1b	0,004	0,006 (0,004-0,007)	110	102 (45-170)
Genotip 2a	21-249	-	50	29 (14-81)
Genotip 2b	16-530 <sup>b</sup>	-	15 <sup>b</sup>	-
Genotip 3a	168	-	50	81 (24-181)
Genotip 4a	0,39	-	40	-
Genotip 4d	0,60	-	-	-
Genotip 5a	0,15 <sup>b</sup>	-	15 <sup>b</sup>	-
Genotip 6a	1,1 <sup>b</sup>	-	14 <sup>b</sup>	-
Genotip 6e	264 <sup>b</sup>	-	-	-

a Repliconi tranzitorii purtători ai NS5A sau NS5B din izolatele pacienților.

b Pentru testarea ledipasvirului s-au utilizat repliconi chimerici purtători ai genelor NS5A din genotipurile 2b, 5a, 6a și 6e, iar pentru testarea sofosbuvirului s-au utilizat repliconi chimerici purtători ai genelor NS5B din genotipurile 2b, 5a sau 6a.

#### Rezistența

##### *În culturi de celule*

În culturi de celule, pentru genotipurile 1a și 1b s-a observat apariția repliconilor VHC prezentând sensibilitate redusă la ledipasvir. Sensibilitatea redusă la ledipasvir a fost asociată cu substituția primară Y93H la nivelul NS5A la genotipurile 1a și 1b. În plus, la repliconii de genotip 1a a apărut o substituție Q30E. Mutageneza dependentă de situs la nivelul VAR ale NS5A a evidențiat faptul că substituțiile care determină un nivel de modificare  $> 100$  și  $\leq 1000$  a sensibilității la ledipasvir sunt Q30H/R, L31I/M/V, P32L și Y93T la genotipul 1a și P58D și Y93S la genotipul 1b; iar substituțiile care determină un nivel de modificare  $> 1000$  sunt M28A/G, Q30E/G/K, H58D, Y93C/H/N/S la genotipul 1a și A92K și Y93H la genotipul 1b.

În culturi de celule, pentru multiple genotipuri, incluzând 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a și 6a, s-a observat apariția repliconilor VHC prezentând sensibilitate redusă la sofosbuvir. Sensibilitatea redusă la sofosbuvir a fost asociată cu substituția primară S282T la nivelul NS5B la toate genotipurile de repliconi examinate. Mutageneza dependentă de situs la nivelul substituției S282T în repliconi de 8 genotipuri diferite a fost asociată cu o sensibilitate la sofosbuvir de 2 până la 18 ori mai redusă și a diminuat capacitatea de replicare virală cu 89% până la 99%, comparativ cu tipul sălbatic corespunzător.

### *În studii clinice – Adulți – Genotip 1*

Pentru o analiză coroborată privind pacienții cărora li s-a administrat ledipasvir/sofosbuvir în studiile de fază 3 (ION-3, ION-1 și ION-2), 37 pacienți (29 cu genotip 1a și 8 cu genotip 1b) au putut fi incluși în analiza privind rezistența, întrucât au prezentat eșec virusologic sau au întrerupt precoce administrarea medicamentului de studiu și au prezentat o concentrație ARN VHC > 1000 UI/ml. După inițierea tratamentului, au fost disponibile date de secvențiere detaliată (valoarea limită pentru test 1%) privind NS5A și NS5B pentru 37/37 și respectiv 36/37 pacienți.

S-au observat variante asociate cu rezistența (VAR) ale NS5A la izolatele recoltate după inițierea tratamentului, provenite de la 29/37 pacienți (22/29 genotip 1a și 7/8 genotip 1b) la care nu s-a obținut un răspuns virusologic susținut (RVS). Din cei 29 pacienți cu genotip 1a care au îndeplinit criteriile pentru testarea rezistenței, 22/29 (76%) dintre pacienți prezentau una sau mai multe VAR ale NS5A în pozițiile K24, M28, Q30, L31, S38 și Y93 la momentul eșecului virusologic, iar la ceilalți 7/29 pacienți nu s-a detectat nicio VAR a NS5A la momentul eșecului virusologic. Variantele cele mai frecvente au fost Q30R, Y93H și L31M. Din cei 8 pacienți cu genotip 1b care au îndeplinit criteriile pentru testarea rezistenței, 7/8 (88%) prezentau una sau mai multe VAR ale NS5A în pozițiile L31 și Y93 la momentul eșecului virusologic, iar 1/8 pacienți nu prezentat nicio VAR a NS5A la momentul eșecului virusologic. Varianta cea mai frecventă a fost Y93H. Din cei 8 pacienți care nu prezentau nicio VAR a NS5A la momentul eșecului virusologic, 7 pacienți au fost tratați timp de 8 săptămâni (n = 3 cu ledipasvir/sofosbuvir; n = 4 cu ledipasvir/sofosbuvir + ribavirină) și 1 pacient a fost tratat cu ledipasvir/sofosbuvir timp de 12 săptămâni. În analizele fenotipice, izolatele recoltate după inițierea tratamentului de la pacienții care prezentau VAR ale NS5A la momentul eșecului virusologic au prezentat o valoare de 20 până la cel puțin 243 ori mai mare (cea mai mare doză testată) de sensibilitate redusă la ledipasvir. Mutageneza dependentă de situs la nivelul substituției Y93H în repliconi de genotip 1a și 1b, precum și substituția Q30R și L31M la genotipul 1a a fost asociată cu niveluri crescute de sensibilitate redusă la ledipasvir (nivelul de modificare a CE<sub>50</sub> variind între valori de 544 ori până la 1677 ori mai mari).

În rândul pacienților post-transplant cu boală hepatică compensată sau al pacienților cu boală hepatică decompensată pre- sau post-transplant (studiile SOLAR-1 și SOLAR-2), recăderea a fost asociată cu detectarea unuia sau mai multora dintre următoarele VAR ale NS5A: K24R, M28T, Q30R/H/K, L31V, H58D și Y93H/C la 12/14 pacienți cu genotipul 1a, și L31M, Y93H/N la 6/6 pacienți cu genotipul 1b.

Substituția E237G a NS5B a fost detectată la 3 pacienți (1 cu genotipul 1b și 2 cu genotipul 1a) în studiile de fază 3 (ION-3, ION-1 și ION-2) și la 3 pacienți cu infecție cu genotipul 1a în studiile SOLAR-1 și SOLAR-2 la momentul recăderii. Substituția E237G a prezentat o reducere de 1,3 ori a susceptibilității la sofosbuvir în testul cu repliconi ai genotipului 1a. Semnificația clinică a acestei substituții nu este cunoscută în prezent.

Substituția S282T a NS5B, asociată cu rezistența la sofosbuvir nu a fost detectată la niciun izolat asociat cu eșecul virusologic din studiile de fază 3. Cu toate acestea, a fost detectată substituția S282T a NS5B asociată cu substituțiile L31M, Y93H și Q30L ale NS5A la un pacient, la momentul eșecului virusologic, după tratamentul cu ledipasvir/sofosbuvir cu durată de 8 săptămâni în cadrul unui studiu de fază 2, (LONESTAR). Acest pacient a fost re-tratat ulterior cu ledipasvir/sofosbuvir + ribavirină timp de 24 săptămâni și s-a obținut RVS după repetarea tratamentului.

În studiul SIRIUS (vezi pct. „Eficacitate și siguranță clinică” de mai jos) 5 pacienți cu infecție cu genotip 1 au prezentat recădere după tratamentul cu ledipasvir/sofosbuvir, cu sau fără ribavirină. VAR ale NS5A au fost observate la momentul recăderii la 5/5 pacienți (pentru genotipul 1a: Q30R/H + L31M/V [n = 1] și Q30R [n = 1]; pentru genotipul 1b: Y93H [n = 3]).

### *În studii clinice – Adulți – Genotip 2, 3, 4, 5 și 6*

VAR ale NS5A: Niciun pacient cu infecție cu genotip 2 nu a prezentat recădere în studiul clinic și, prin urmare, nu există date cu privire la VAR ale NS5A la momentul eșecului virusologic.

La pacienții cu infecție cu genotip 3 care au prezentat eșec virusologic, apariția VAR ale NS5A (inclusiv înmulțirea VAR prezente inițial) nu a fost în general detectată la momentul eșecului virusologic (n = 17).

În cazul infecției cu genotip 4, 5 și 6, a fost evaluat numai un număr scăzut de pacienți (un total de 5 pacienți cu eșec virusologic). Substituția Y93C a NS5A a apărut la nivelul VHC (genotip 4) la 1 pacient, iar VAR ale NS5A prezente inițial au fost observate la momentul eșecului virusologic la toți pacienții. În cadrul studiului SOLAR-2, un pacient cu genotipul 4d a manifestat substituție E237G a NS5B la momentul recăderii. Semnificația clinică a acestei substituții nu este cunoscută în prezent.

VAR ale NS5B: Substituția S282T a NS5B a apărut la nivelul VHC la 1/17 pacienți cu VHC de genotip 3 prezentând eșec virusologic și la nivelul VHC la 1/3, 1/1 și, respectiv, 1/1 pacienți cu VHC de genotip 4, 5 și 6 prezentând eșec virusologic.

#### Efectul variantelor VHC inițiale asociate cu rezistența, asupra rezultatelor tratamentului

##### *Adulți – Genotip 1*

S-au efectuat analize pentru explorarea asocierii dintre VAR inițiale preexistente ale NS5A și rezultatele tratamentului. În cadrul analizei datelor coroborate din studiile de fază 3, 16% dintre pacienți prezentau VAR ale NS5A identificate prin secvențiere populațională sau secvențiere detaliată, indiferent de subtip. VAR inițiale ale NS5A au fost suprareprezentate la pacienții cu recădere în studiile de fază 3 (vezi „Eficacitate și siguranță clinică”).

În urma tratamentului de 12 săptămâni cu ledipasvir/sofosbuvir (fără ribavirină) la pacienții tratați anterior (grupul 1 din studiul ION-2), s-a obținut RVS la 4/4 pacienți cu VAR inițiale ale NS5A care determină un nivel de modificare la ledipasvir  $\leq 100$ . Pentru același grup de tratament, pacienții cu VAR inițiale ale NS5A care determină un nivel de modificare  $> 100$ , au apărut recăderi la 4/13 (31%), comparativ cu 3/95 (3%) la cei fără nicio VAR inițială sau VAR care determină un nivel de modificare  $\leq 100$ .

În urma tratamentului de 12 săptămâni cu ledipasvir/sofosbuvir și cu ribavirină la pacienții cu ciroză hepatică compensată, tratați anterior (SIRIUS, n = 77), s-a obținut RVS12 la 8/8 pacienți cu VAR inițiale ale NS5A care determină o scădere a sensibilității la ledipasvir  $> 100$  de ori.

În rândul pacienților post-transplant cu boală hepatică compensată (studiile SOLAR-1 și SOLAR-2), nu a apărut nicio recădere la pacienții cu VAR inițiale ale NS5A (n = 23) după 12 săptămâni de tratament cu ledipasvir/sofosbuvir + ribavirină. În rândul pacienților cu boală hepatică decompensată (pre- și post-transplant), 4/16 (25%) pacienți cu VAR ale NS5A conferind o rezistență de  $> 100$  ori au înregistrat recădere după 12 săptămâni de tratament cu ledipasvir/sofosbuvir + ribavirină comparativ cu 7/120 (6%) dintre aceia care nu aveau deloc VAR inițiale ale NS5A sau VAR care confereau modificare multiplă  $\leq 100$ .

Grupul de VAR ale NS5A care determină modificarea  $> 100$  ori și care a fost observat la pacienți a fost format din substituțiile următoare ale genotipului 1a (M28A, Q30H/R/E, L31M/V/I, H58D, Y93H/N/C) sau ale genotipului 1b (Y93H). Proporția acestor VAR inițiale ale NS5A observată la secvențierea detaliată a variat de la foarte scăzută (valoare limită pentru test = 1%) la crescută (partea principală a grupei de probe plasmatice).

Substituția S282T, asociată cu rezistența la sofosbuvir, nu a fost detectată în secvența NS5B inițială a niciunui pacient în studiile de fază 3 prin secvențiere populațională sau secvențiere detaliată. S-a obținut RVS la toți cei 24 pacienți (n = 20 cu L159F+C316N; n = 1 cu L159F și n = 3 cu N142T) care prezentau variante inițiale asociate cu rezistența la inhibitorii nucleozidici ai NS5B.

### *Adulți – Genotip 2, 3, 4, 5 și 6*

Din cauza numărului scăzut de pacienți din studii, impactul VAR inițiale ale NS5A asupra rezultatului tratamentului la pacienții cu HCC cu VHC de genotip 2, 3, 4, 5 sau 6 nu a fost complet evaluat. Nu s-au observat diferențe majore privind rezultatele în funcție de prezența sau absența VAR inițiale ale NS5A.

### Copii și adolescenți

Prezența de NS5A înainte de tratament și/sau VAR ale NS5B nu au afectat rezultatul tratamentului, deoarece toți subiecții cu VAR înainte de tratament au obținut RVS12 și RVS24. Un subiect în vârstă de 8 ani infectat cu VHC de genotip 1a care nu a reușit să obțină RVS12 nu a avut niciun VAR inhibitor de nucleozidic al NS5A sau NS5B la momentul inițial al studiului și Y93H VAR NS5A emergent la momentul recăderii.

### Rezistența încrucișată

Ledipasvirul a fost în totalitate activ împotriva substituției S282T a NS5B asociată cu rezistența la sofosbuvir și toate substituțiile la nivelul NS5A asociate cu rezistența ledipasvir și-au menținut sensibilitatea completă la sofosbuvir. Atât sofosbuvirul, cât și ledipasvirul au fost în totalitate activi împotriva substituțiilor asociate cu rezistența la alte clase de medicamente antivirale cu acțiune directă, cu mecanisme de acțiune diferite, cum sunt inhibitorii non-nucleozidici ai NS5B și inhibitorii proteazei NS3. Substituțiile NS5A care conferă rezistență la ledipasvir pot reduce activitatea antivirală a altor inhibitori ai NS5A.

### Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea tratamentului cu ledipasvir [LDV]/sofosbuvir [SOF] a fost evaluată în trei studii de fază 3, în regim deschis, cu date disponibile pentru un total de 1950 pacienți cu HCC cu VHC de genotip 1. Cele trei studii de fază 3 au inclus un studiu efectuat la pacienți care nu prezentau ciroză hepatică, netratați anterior (ION-3), un studiu efectuat la pacienți cirolici și care nu prezentau ciroză hepatică, netratați anterior (ION-1) și un studiu efectuat la pacienți cirolici și care nu prezentau ciroză hepatică, la care tratamentul anterior cu o schemă pe bază de interferon, inclusiv scheme conținând un inhibitor al proteazei VHC, a înregistrat un eșec (ION-2). Pacienții din aceste studii aveau boală hepatică compensată. Toate cele trei studii de fază 3 au evaluat eficacitatea ledipasvirului/sofosbuvirului cu sau fără ribavirină.

Durata tratamentului a fost fixă în fiecare studiu. Concentrațiile plasmatice de ARN VHC au fost măsurate în studiile clinice utilizând testul VHC COBAS TaqMan (versiunea 2.0), indicat a se utiliza împreună cu sistemul „High Pure System”. Testul a avut o limită inferioară de cuantificare (LIC) de 25 UI/ml. RVS a reprezentat criteriul final principal de evaluare pentru determinarea ratei de vindecare a infecției cu VHC; răspunsul a fost definit ca atingerea unei valori a ARN VHC mai mică decât LIC la 12 săptămâni după încetarea tratamentului.

### *Adulți netratați anterior, fără ciroză hepatică – ION-3 (studiul 0108) – Genotip 1*

ION-3 a evaluat tratamentul timp de 8 săptămâni cu ledipasvir/sofosbuvir cu sau fără ribavirină și tratamentul timp de 12 săptămâni cu ledipasvir/sofosbuvir la pacienți care nu prezentau ciroză hepatică, netratați anterior, cu HCC cu VHC de genotip 1. Pacienții au fost randomizați într-un raport de 1:1:1 într-unul dintre cele trei grupuri de tratament și stratificați în funcție de genotipul VHC (genotip 1a comparativ cu 1b).

**Tabelul 9: Caracteristicile demografice și de la momentul inițial în studiul ION-3**

Distribuția pacienților	LDV/SOF 8 săptămâni (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 săptămâni (n = 216)	LDV/SOF 12 săptămâni (n = 216)	TOTAL (n = 647)
Vârsta (ani): mediana (interval)	53 (22-75)	51 (21-71)	53 (20-71)	52 (20-75)
Sexul masculin	60% (130)	54% (117)	59% (128)	58% (375)

Distribuția pacienților	LDV/SOF 8 săptămâni (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 săptămâni (n = 216)	LDV/SOF 12 săptămâni (n = 216)	TOTAL (n = 647)
Rasa: Neagră/ Afroamericană	21% (45)	17% (36)	19% (42)	19% (123)
Albă	76% (164)	81% (176)	77% (167)	78% (507)
Genotip 1a	80% (171)	80% (172)	80% (172)	80% (515) <sup>a</sup>
Genotip IL28CC	26% (56)	28% (60)	26% (56)	27% (172)
<i>Scor Metavir determinat prin FibroTest<sup>b</sup></i>				
F0-F1	33% (72)	38% (81)	33% (72)	35% (225)
F2	30% (65)	28% (61)	30% (65)	30% (191)
F3-F4	36% (77)	33% (71)	37% (79)	35% (227)
Neinterpretabil	< 1% (1)	1% (3)	0% (0)	< 1% (4)

a Un pacient din grupul de tratament cu LDV/SOF timp de 8 săptămâni nu avea un subtip confirmat al genotipului 1.

b Rezultatele non-absente la FibroTest au fost distribuite pe scoruri Metavir conform următoarelor: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

**Tabelul 10: Ratele de răspuns în studiul ION-3**

	LDV/SOF 8 săptămâni (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 săptămâni (n = 216)	LDV/SOF 12 săptămâni (n = 216)
RVS	94% (202/215)	93% (201/216)	96% (208/216)
<i>Rezultate pentru pacienții fără RVS</i>			
Eșec virusologic sub tratament	0/215	0/216	0/216
Recădere <sup>a</sup>	5% (11/215)	4% (9/214)	1% (3/216)
Altele <sup>b</sup>	< 1% (2/215)	3% (6/216)	2% (5/216)
<i>Genotip</i>			
Genotip 1a	93% (159/171)	92% (159/172)	96% (165/172)
Genotip 1b	98% (42/43)	95% (42/44)	98% (43/44)

a Pentru calcularea procentului de pacienți cu recădere a fost luat în considerare numărul de pacienți cu o valoare a ARN VHC < LIC la ultima evaluare sub tratament.

b Categoria „Alte” include pacienții la care nu s-a obținut un RVS și care nu au îndeplinit criteriile pentru categoria „eșec virusologic” (de exemplu pierduți din urmărire).

Tratamentul timp de 8 săptămâni cu ledipasvir/sofosbuvir fără ribavirină a demonstrat non-inferioritate față de tratamentul de 8 săptămâni cu ledipasvir/sofosbuvir cu ribavirină (diferența între tratamente 0,9%; interval de încredere 95%: -3,9% până la 5,7%) și tratamentul timp de 12 săptămâni cu ledipasvir/sofosbuvir (diferența între tratamente -2,3%; interval de încredere 97,5%: -7,2% până la 3,6%). În rândul pacienților cu o valoare inițială a ARN VHC < 6 milioane UI/ml, RVS a fost de 97% (119/123) pentru tratamentul timp de 8 săptămâni cu ledipasvir/sofosbuvir și 96% (126/131) pentru tratamentul timp de 12 săptămâni cu ledipasvir/sofosbuvir.

**Tabelul 11: Ratele de recădere în funcție de caracteristicile de la momentul inițial în studiul ION-3, grupa de pacienți cu eșec virusologic\***

	LDV/SOF 8 săptămâni (n = 213)	LDV/SOF+RBV 8 săptămâni (n = 210)	LDV/SOF 12 săptămâni (n = 211)
<i>Sex</i>			
Masculin	8% (10/129)	7% (8/114)	2% (3/127)
Feminin	1% (1/84)	1% (1/96)	0% (0/84)
<i>Genotip IL28</i>			
CC	4% (2/56)	0% (0/57)	0% (0/54)
Non-CC	6% (9/157)	6% (9/153)	2% (3/157)
<i>Valoarea inițială a ARN VHC<sup>a</sup></i>			
Valoarea ARN VHC < 6 milioane UI/ml	2% (2/121)	2% (3/136)	2% (2/128)
Valoarea ARN VHC ≥ 6 milioane UI/ml	10% (9/92)	8% (6/74)	1% (1/83)

\* Pacienții pierduți din urmărire sau care și-au retras consimțământul au fost excluși.

a Valorile ARN VHC au fost determinate prin testul TaqMan Roche, valoarea ARN VHC pentru un pacient poate varia de la o vizită la alta.

*Adulți netratați anterior, cu sau fără ciroză hepatică – ION-1 (studiul 0102) – Genotip 1*  
 ION-1 a fost un studiu randomizat, în regim deschis, care a evaluat tratamentul timp de 12 și 24 săptămâni cu ledipasvir/sofosbuvir cu sau fără ribavirină la 865 pacienți netratați anterior, cu HCC cu VHC de genotip 1, incluzându-i pe cei cu ciroză hepatică (randomizați în raport de 1:1:1:1). Randomizarea a fost stratificată în funcție de prezența sau absența cirozei și genotipul VHC (1a comparativ cu 1b).

**Tabelul 12: Caracteristicile demografice și de la momentul inițial în studiul ION-1**

Distribuția pacienților	LDV/SOF 12 săptămâni (n = 214)	LDV/SOF+ RBV 12 săptămâni (n = 217)	LDV/SOF 24 săptămâni (n = 217)	LDV/SOF+ RBV 24 săptămâni (n = 217)	TOTAL (n = 865)
Vârsta (ani): mediana (interval)	52 (18-75)	52 (18-78)	53 (22-80)	53 (24-77)	52 (18-80)
Sexul masculin	59% (127)	59% (128)	64% (139)	55% (119)	59% (513)
Rasa: Neagră/ Afroamericană	11% (24)	12% (26)	15% (32)	12% (26)	12% (108)
Albă	87% (187)	87% (188)	82% (177)	84% (183)	85% (735)
Genotip 1a <sup>a</sup>	68% (145)	68% (148)	67% (146)	66% (143)	67% (582)
Genotip IL28CC	26% (55)	35% (76)	24% (52)	34% (73)	30% (256)
<i>Scor Metavir determinat prin FibroTest<sup>b</sup></i>					
F0-F1	27% (57)	26% (56)	29% (62)	30% (66)	28% (241)
F2	26% (56)	25% (55)	22% (47)	28% (60)	25% (218)
F3-F4	47% (100)	48% (104)	49% (107)	42% (91)	46% (402)
Neinterpretabil	< 1% (1)	1% (2)	< 1% (1)	0% (0)	< 1% (4)

- a Doi pacienți din grupul de tratament cu LDV/SOF timp de 12 săptămâni, un pacient din grupul de tratament cu LDV/SOF+RBV timp de 12 săptămâni, doi pacienți din grupul de tratament cu LDV/SOF timp de 24 săptămâni și doi pacienți din grupul de tratament cu LDV/SOF+RBV timp de 24 săptămâni nu aveau un subtip confirmat al genotipului 1.  
 b Rezultatele non-absente la FibroTest au fost distribuite pe scoruri Metavir conform următoarelor: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

**Tabelul 13: Ratele de răspuns în studiul ION-1**

	LDV/SOF 12 săptămâni (n = 214)	LDV/SOF+RBV 12 săptămâni (n = 217)	LDV/SOF 24 săptămâni (n = 217)	LDV/SOF+RBV 24 săptămâni (n = 217)
RVS	99% (210/213)	97% (211/217)	98% (213/217)	99% (215/217)
<i>Rezultate pentru pacienții fără RVS</i>				
Eșec virusologic sub tratament	0/213 <sup>a</sup>	0/217	< 1% (1/217)	0/216
Recădere <sup>b</sup>	< 1% (1/212)	0/217	< 1% (1/215)	0/216
Alte <sup>c</sup>	< 1% (2/213)	3% (6/217)	< 1% (2/217)	< 1% (2/217)
<i>Ratele de RVS pentru subgrupurile selectate</i>				
<i>Genotip</i>				
Genotip 1a	98% (142/145)	97% (143/148)	99% (144/146)	99% (141/143)
Genotip 1b	100% (67/67)	99% (67/68)	97% (67/69)	100% (72/72)
<i>Ciroză hepatică<sup>d</sup></i>				
Nu	99% (176/177)	97% (177/183)	98% (181/184)	99% (178/180)
Da	94% (32/34)	100% (33/33)	97% (32/33)	100% (36/36)

- a Un pacient a fost exclus din grupul de tratament cu LDV/SOF timp de 12 săptămâni și un pacient a fost exclus din grupul de tratament cu LDV/SOF+RBV timp de 24 săptămâni, deoarece ambii pacienți prezentau infecție cu HCC de genotip 4.  
 b Pentru calcularea procentului de pacienți cu recădere a fost luat în considerare numărul de pacienți cu o valoare a ARN VHC < LIC la ultima evaluare sub tratament.  
 c Categoria „Alte” include pacienții la care nu s-a obținut un RVS și care nu au îndeplinit criteriile pentru categoria „eșec virusologic” (de exemplu pierduți din urmărire).  
 d Pacienții cu status al cirozei absent au fost excluși din această analiză de subgrup.

*Adulți tratați anterior, cu sau fără ciroză hepatică – ION 2 (studiul 0109) – Genotip 1*  
 ION-2 a fost un studiu randomizat, în regim deschis, care a evaluat tratamentul de 12 și 24 săptămâni cu ledipasvir/sofosbuvir cu sau fără ribavirină (randomizați în raport de 1:1:1:1) la pacienți cu infecție

cu VHC de genotip 1, cu sau fără ciroză hepatică, la care tratamentul anterior cu o schemă pe bază de interferon, inclusiv scheme conținând un inhibitor al proteazei VHC, a înregistrat un eșec. Randomizarea a fost stratificată în funcție de prezența sau absența cirozei, genotipul VHC (1a comparativ cu 1b) și răspunsul la tratamentul anterior pentru VHC (recădere/suprainfecție comparativ cu absența răspunsului).

**Tabelul 14: Caracteristici demografice și de la momentul inițial în studiul ION-2**

Distribuția pacienților	LDV/SOF 12 săptămâni (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 12 săptămâni (n = 111)	LDV/SOF 24 săptămâni (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 24 săptămâni (n = 111)	TOTAL (n = 440)
Vârsta (ani): mediana (interval)	56 (24-67)	57 (27-75)	56 (25-68)	55 (28-70)	56 (24-75)
Sexul masculin	68% (74)	64% (71)	68% (74)	61% (68)	65% (287)
Rasa: Neagră/ Afroamericană	22% (24)	14% (16)	16% (17)	18% (20)	18% (77)
Albă	77% (84)	85% (94)	83% (91)	80% (89)	81% (358)
Genotip 1a	79% (86)	79% (88)	78% (85)	79% (88)	79% (347)
<i>Tratament anterior pentru VHC</i>					
PEG-IFN+RBV	39% (43)	42% (47)	53% (58)	53% (59)	47% (207) <sup>a</sup>
Inhibitor al proteazei VHC + PEG-IFN+RBV	61% (66)	58% (64)	46% (50)	46% (51)	53% (231) <sup>a</sup>
Genotip IL28CC	9% (10)	10% (11)	14% (16)	16% (18)	13% (55)
<i>Scor Metavir determinat prin FibroTest<sup>b</sup></i>					
F0-F1	14% (15)	10% (11)	12% (13)	16% (18)	13% (57)
F2	28% (31)	26% (29)	28% (31)	30% (33)	28% (124)
F3-F4	58% (63)	64% (71)	58% (63)	54% (60)	58% (257)
Neinterpretabil	0% (0)	0% (0)	2% (2)	0% (0)	< 1% (2)

- a La un pacient din grupul de tratament cu LDV/SOF timp de 24 săptămâni și un pacient din grupul de tratament cu LDV/SOF+RBV timp de 24 săptămâni tratamentul anterior cu o schemă pe bază de interferon non-pegilat a înregistrat un eșec.
- b Rezultatele non-absente la FibroTest au fost distribuite pe scoruri Metavir conform următoarelor: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

**Tabelul 15: Ratele de răspuns în studiul ION-2**

	LDV/SOF 12 săptămâni (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 săptămâni (n = 111)	LDV/SOF 24 săptămâni (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 săptămâni (n = 111)
RVS	94% (102/109)	96% (107/111)	99% (108/109)	99% (110/111)
<i>Rezultate pentru pacienții fără RVS</i>				
Eșec virusologic sub tratament	0/109	0/111	0/109	< 1% (1/111)
Recădere <sup>a</sup>	6% (7/108)	4% (4/111)	0/109	0/110
Altele <sup>b</sup>	0/109	0/111	< 1% (1/109)	0/111
<i>Ratele de RVS pentru subgrupurile selectate</i>				
<i>Genotip</i>				
Genotip 1a	95% (82/86)	95% (84/88)	99% (84/85)	99% (87/88)
Genotip 1b	87% (20/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)
<i>Ciroză hepatică</i>				
Nu	95% (83/87)	100% (88/88) <sup>c</sup>	99% (85/86) <sup>c</sup>	99% (88/89)
Da <sup>d</sup>	86% (19/22)	82% (18/22)	100% (22/22)	100% (22/22)



	<b>LDV/SOF 12 săptămâni (n = 109)</b>	<b>LDV/SOF+RBV 12 săptămâni (n = 111)</b>	<b>LDV/SOF 24 săptămâni (n = 109)</b>	<b>LDV/SOF+RBV 24 săptămâni (n = 111)</b>
<i>Tratament anterior pentru VHC</i>				
PEG-IFN+RBV	93% (40/43)	96% (45/47)	100% (58/58)	98% (58/59)
Inhibitor al proteazei VHC + PEG-IFN+RBV	94% (62/66)	97% (62/64)	98% (49/50)	100% (51/51)

- a Pentru calcularea procentului de pacienți cu recădere a fost luat în considerare numărul de pacienți cu o valoare a ARN VHC < LIC la ultima evaluare sub tratament.
- b Categoria „Altele” include pacienții la care nu s-a obținut un RVS și care nu au îndeplinit criteriile pentru categoria „eșec virologic” (de exemplu pierduți din urmărire).
- c Pacienții cu status al cirozei absent au fost excluși din această analiză de subgrup.
- d Scor Metavir = 4 sau scor Ishak  $\geq 5$  în funcție de biopsia hepatică sau scor FibroTest > 0,75 și (APRI) > 2.

Tabelul 16 prezintă ratele de recădere în cazul schemelor de tratament timp de 12 săptămâni (cu sau fără ribavirină) pentru subgrupurile selectate (vezi și pct. anterior „Efectul variantelor VHC inițiale asociate cu rezistența, asupra rezultatelor tratamentului”). La pacienții care nu prezentau ciroză hepatică, recăderile au apărut numai în prezența VAR inițiale ale NS5A și în timpul terapiei cu ledipasvir/sofosbuvir fără ribavirină. La pacienții cirofici, recăderile au apărut în cazul ambelor scheme, precum și în absența și în prezența VAR inițiale ale NS5A.

**Tabelul 16: Ratele de recădere pentru subgrupurile selectate, în studiul ION-2**

	<b>LDV/SOF 12 săptămâni (n = 109)</b>	<b>LDV/SOF+RBV 12 săptămâni (n = 111)</b>	<b>LDV/SOF 24 săptămâni (n = 109)</b>	<b>LDV/SOF+RBV 24 săptămâni (n = 111)</b>
Număr de pacienți care au răspuns la tratament, la sfârșitul tratamentului	108	111	109	110
<i>Ciroză hepatică</i>				
Nu	5% (4/86) <sup>a</sup>	0% (0/88) <sup>b</sup>	0% (0/86) <sup>b</sup>	0% (0/88)
Da	14% (3/22)	18% (4/22)	0% (0/22)	0% (0/22)
<i>Prezența substituțiilor NS5A asociate cu rezistența la momentul inițial<sup>c</sup></i>				
Nu	3% (3/91) <sup>d</sup>	2% (2/94)	0% (0/96)	0% (0/95) <sup>f</sup>
Da	24% (4/17) <sup>e</sup>	12% (2/17)	0% (0/13)	0% (0/14)

- a Acești 4 pacienți care nu prezentau ciroză hepatică cu recădere prezentau toți la momentul inițial polimorfisme ale NS5A asociate cu rezistența.
- b Pacienții cu status al cirozei absent au fost excluși din această analiză de subgrup.
- c Analiza (prin secvențiere detaliată) a inclus polimorfismele NS5A asociate cu rezistența care determinau o modificare > 2,5 ori a EC<sub>50</sub> (K24G/N/R, M28A/G/T, Q30E/G/H/L/K/R/T, L31I/F/M/V, P32L, S38F, H58D, A92K/T și Y93C/F/H/N/S pentru infecția cu VHC de genotip 1a și L31I/F/M/V, P32L, P58D, A92K și Y93C/H/N/S pentru infecția cu VHC de genotip 1b).
- d 3/3 dintre acești pacienți aveau ciroză hepatică.
- e 0/4 dintre acești pacienți aveau ciroză hepatică.
- f Pentru un pacient la care s-a obținut o viremie < LIC la sfârșitul tratamentului nu existau date de la momentul inițial pentru NS5A și a fost exclus din analiză.

#### *Adulți cu ciroză hepatică tratați anterior – SIRIUS – Genotip 1*

SIRIUS a inclus pacienți cu ciroză hepatică compensată la care atât primul tratament cu interferon pegilat (PEG-INF) + ribavirină, cât și tratamentul ulterior cu interferon pegilat + ribavirină + un inhibitor al proteazei NS3/4A au înregistrat eșec terapeutic. Ciroza hepatică a fost determinată prin biopsie, Fibroscan (> 12,5 kPa) sau FibroTest > 0,75 și un indice al raportului AST: trombocite (APRI) > 2.

Studiul (în regim dublu-orb și placebo controlat) a evaluat 24 săptămâni de tratament cu ledipasvir/sofosbuvir (și un placebo în loc de ribavirină) comparativ cu 12 săptămâni de tratament cu ledipasvir/sofosbuvir și ribavirină. Pacienților din al doilea grup de tratament li s-a administrat placebo (în loc de ledipasvir/sofosbuvir și de ribavirină) în primele 12 săptămâni, urmat de tratamentul activ, în regim dublu-orb, în următoarele 12 săptămâni. Pacienții au fost stratificați în funcție de genotipul VHC (1a comparativ cu 1b) și de răspunsul la tratamentul anterior (dacă s-a obținut ARN VHC < LIC).

Caracteristicile demografice și de la momentul inițial au fost similare în cele două grupuri de tratament. Valoarea mediană a vârstei a fost de 56 ani (interval: 23 până la 77); 74% dintre pacienți erau bărbați; 97% aparțineau rasei albe; 63% prezentau infecție cu VHC de genotip 1a; 94% prezentau alele non-CC (CT sau TT) pentru gena IL28B.

Unul dintre cei 155 pacienți înrolați a întrerupt tratamentul în timp ce i se administra placebo. Dintre cei 154 pacienți rămași, un total de 149 au obținut RVS12 în cele două grupuri de tratament; 96% (74/77) dintre pacienții din grupul de tratament de 12 săptămâni cu ledipasvir/sofosbuvir și ribavirină și 97% (75/77) dintre pacienții din grupul de tratament de 24 săptămâni cu ledipasvir/sofosbuvir. Toți cei 5 pacienți care nu au obținut RVS12 au prezentat recădere, după răspunsul înregistrat la sfârșitul tratamentului (vezi pct. „Rezistență” – „În studii clinice” de mai sus).

*Adulți tratați anterior, la care tratamentul cu sofosbuvir + ribavirină ± PEG-IFN a înregistrat eșec*  
Eficacitatea ledipasvir/sofosbuvir la pacienții la care la tratamentul anterior cu sofosbuvir + ribavirină ± PEG-IFN a înregistrat un eșec este susținută de datele din două studii clinice. În studiul 1118, 44 pacienți cu infecție cu VHC de genotip 1, inclusiv 12 pacienți cirofici, la care tratamentul anterior cu sofosbuvir + ribavirină + PEG-INF sau cu sofosbuvir + ribavirină a înregistrat eșec, au fost tratați cu ledipasvir/sofosbuvir + ribavirină timp de 12 săptămâni; RVS a fost de 100% (44/44). În studiul ION-4 au fost înrolați 13 pacienți cu infecție concomitentă cu VHC de genotip 1/HIV-1, inclusiv 1 pacient cirotic, la care tratamentul cu sofosbuvir + ribavirină a înregistrat eșec; RVS a fost de 100% (13/13) după 12 săptămâni de tratament cu ledipasvir/sofosbuvir.

#### *Adulți cu infecție concomitentă VHC/HIV – ION-4*

ION-4 a fost un studiu clinic în regim deschis care a evaluat siguranța și eficacitatea a 12 săptămâni de tratament cu ledipasvir/sofosbuvir fără ribavirină la pacienți cu HCC cu VHC de genotip 1 sau 4, netratați sau tratați anterior, și prezentând infecție concomitentă cu HIV-1. Pacienții tratați anterior au înregistrat eșec la tratamentul anterior cu PEG-INF + ribavirină ± un inhibitor al proteazei VHC sau cu sofosbuvir + ribavirină ± PEG-IFN. Pacienții se aflau sub tratament antiretroviral stabil pentru HIV-1 care includea emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil, administrate împreună cu efavirenz, rilpivirină sau raltegravir.

Valoarea mediană a vârstei a fost de 52 ani (interval: 26 până la 72); 82% dintre pacienți erau bărbați; 61% aparțineau rasei albe; 34% aparțineau rasei negre; 75% prezentau infecție cu VHC de genotip 1a; 2% prezentau infecție cu VHC de genotip 4; 76% prezentau alele non-CC (CT sau TT) pentru gena IL28B; 20% prezentau ciroză hepatică compensată. 55% dintre pacienți fuseseră tratați anterior.

**Tabelul 17: Ratele de răspuns în studiul ION-4.**

	<b>LDV/SOF 12 săptămâni (n = 335)</b>
RVS	96% (321/335) <sup>a</sup>
<i>Rezultate pentru pacienții fără RVS</i>	
Eșec virusologic sub tratament	< 1% (2/335)
Recădere <sup>b</sup>	3% (10/333)
Altele <sup>c</sup>	< 1% (2/335)
<i>Ratele de RVS pentru subgrupurile selectate</i>	
Pacienți cu ciroză hepatică	94% (63/67)
Pacienți cu ciroză hepatică tratați anterior	98% (46/47)

a Au fost înrolați în studiu 8 pacienți cu infecție cu VHC de genotip 4, 8/8 obținând RVS12.

b Pentru calcularea procentului de pacienți cu recădere a fost luat în considerare numărul de pacienți cu o valoare a ARN VHC < LIC la ultima evaluare sub tratament.

c Categoria „Altele” include pacienții la care nu s-a obținut un RVS și care nu au îndeplinit criteriile pentru categoria „eșec virusologic” (de exemplu pierduți din urmărire).

#### *Adulți cu infecție concomitentă VHC/HIV – ERADICATE*

ERADICATE a fost un studiu în regim deschis, de evaluare a tratamentului timp de 12 săptămâni cu ledipasvir/sofosbuvir la 50 pacienți cu HCC de genotip 1, cu infecție concomitentă cu HIV. Toți pacienții erau netratați anterior împotriva VHC, fără ciroză hepatică, 26% (13/50) dintre pacienți erau netratați anterior cu medicamente antiretrovirale împotriva HIV, iar 74% (37/50) dintre pacienți erau tratați concomitent cu medicamente antiretrovirale împotriva HIV. La momentul analizei intermediare, 40 pacienți erau la 12 săptămâni post-tratament, iar RVS12 era de 98% (39/40).

#### *Pacienți în așteptarea transplantului hepatic și post-transplant hepatic – SOLAR-1 și SOLAR-2*

SOLAR-1 și SOLAR-2 au fost două studii clinice în regim deschis, care au evaluat tratamentul cu durată de 12 și 24 săptămâni cu ledipasvir/sofosbuvir în asociere cu ribavirină la pacienții cu infecție VHC cu genotipul 1 și 4, care au fost supuși transplantului hepatic și/sau care aveau boală hepatică decompensată. Cele două studii au fost identice din punct de vedere al protocolului studiului. Pacienții au fost înrolați într-unul dintre cele șapte grupuri pe baza statusului transplantului hepatic și severității insuficienței hepatice (vezi Tabelul 18). Pacienții cu un scor CPT >12 au fost excluși. În cadrul fiecărui grup, pacienții au fost randomizați într-un raport de 1:1 pentru a li se administra ledipasvir/sofosbuvir + ribavirină timp de 12 sau 24 săptămâni.

Caracteristicile demografice și cele inițiale au fost echilibrate între grupurile de tratament. Dintre cei 670 de pacienți tratați, vârsta mediană a fost 59 ani (interval: 21 până la 81 ani); 77% din pacienți au fost bărbați; 91% erau albi; indicele de masă corporală mediu a fost 28 kg/m<sup>2</sup> (interval: 18 până la 49 kg/m<sup>2</sup>); 94% și 6% aveau infecție VHC cu genotipul 1 și, respectiv, 4; 78% din pacienți înregistraseră eșec cu o terapie VHC anterioară. Dintre pacienții care aveau ciroză hepatică decompensată (pre- sau post-transplant), 64% și 36% aveau clasa B și, respectiv, C conform clasificării CPT la selecție, 24% aveau un scor MELD (*Model for End-stage Liver Disease*) inițial mai mare de 15.

**Tabelul 18: Ratele de răspuns combinate (RVS12) în studiile SOLAR-1 și SOLAR-2**

	<b>LDV/SOF+RBV 12 săptămâni (n = 307)<sup>a,b</sup></b>	<b>LDV/SOF+RBV 24 săptămâni (n = 307)<sup>a,b</sup></b>
	<b>RVS</b>	<b>RVS</b>
<i>Pre-transplant</i>		
Clasa B CPT	87% (45/52)	92% (46/50)
Clasa C CPT	88% (35/40)	83% (38/46)
<i>Post-transplant</i>		
Scor Metavir F0-F3	95% (94/99)	99% (99/100)
Clasa A CPT <sup>c</sup>	98% (55/56)	96% (51/53)
Clasa B CPT <sup>c</sup>	89% (41/46)	96% (43/45)
Clasa C CPT <sup>c</sup>	57% (4/7)	78% (7/9)
HCF	100% (7/7)	100% (4/4)

a Doisprezece pacienți care au efectuat transplant înainte de Săptămâna 12 post-tratament cu o valoare a ARN VHC < LIC la ultima evaluare înainte de transplant au fost excluși.

b Doi pacienți care nu aveau ciroză hepatică decompensată și cărora nu li s-a efectuat transplant hepatic au fost excluși din cauză că nu au întrunit criteriile de includere pentru niciunul dintre grupurile de tratament.

c CPT = Child-Pugh-Turcotte, HCF = hepatită colestatică fibrozantă. Clasa A CPT = scor CPT 5-6 (ciroză hepatică compensată), clasa B CPT = scor CPT 7-9 (ciroză hepatică decompensată); clasa C CPT = scor CPT 10-12 (ciroză hepatică decompensată).

La patruzeci de pacienți cu HCC cu genotipul 4 înrolați în studiile SOLAR-1 și SOLAR-2, RVS 12 a fost de 92% (11/12) și 100% (10/10) la pacienții post-transplant fără ciroză hepatică decompensată și de 60% (6/10) și 75% (6/8) la pacienții cu ciroză hepatică decompensată (pre- și post-transplant hepatic) tratați timp de 12 sau, respectiv, 24 săptămâni. Dintre cei 7 pacienți care nu au obținut RVS 12, 3 au înregistrat recădere, toți au avut ciroză hepatică decompensată și au fost tratați cu ledipasvir/sofosbuvir + ribavirină timp de 12 săptămâni.

Modificările scorului MELD și CPT față de momentul inițial în Săptămâna 12 post-tratament au fost analizate pentru toți pacienții cu ciroză hepatică decompensată (pre- sau post-transplant) care au

obținut RVS 12 și pentru care erau disponibile date (n = 123) pentru evaluarea efectului RVS 12 asupra funcției hepatice.

*Modificări ale scorurilor MELD:* Dintre cei care au obținut RVS 12 cu 12 săptămâni de tratament cu ledipasvir/sofosbuvir + ribavirină, 57% (70/123) și 19% (23/123) au avut o îmbunătățire sau, respectiv, nicio modificare a scorului MELD față de momentul inițial în săptămâna 12 post-tratament; din 32 de pacienți al căror scor MELD era  $\geq 15$  la momentul inițial, 59% (19/32) aveau un scor MELD  $< 15$  în săptămâna 12 post-tratament. Ameliorarea scorului MELD observată a fost determinată în mare măsură de ameliorarea valorilor bilirubinei totale.

*Modificări ale scorurilor și clasei CPT:* Dintre cei care au obținut RVS 12 cu 12 săptămâni de tratament cu ledipasvir/sofosbuvir și ribavirină, 60% (74/123) și 34% (42/123) au avut o îmbunătățire sau, respectiv, nicio modificare a scorurilor CPT față de momentul inițial în săptămâna 12 post-tratament; din 32 de pacienți care aveau ciroză hepatică de clasă C CPT la momentul inițial, 53% (17/32) aveau ciroză hepatică de clasă B CPT în săptămâna 12 post-tratament; din cei 88 de pacienți care aveau ciroză hepatică de clasă B CPT la momentul inițial, 25% (22/88) aveau ciroză hepatică de clasă A CPT în săptămâna 12 post-tratament. Ameliorarea scorului CPT observată a fost determinată în mare măsură de ameliorarea valorilor bilirubinei totale și ale albuminei.

*Eficacitate și siguranță clinică la genotipul 2, 3, 4, 5 și 6 (vezi și pct. 4.4)*

Ledipasvir/sofosbuvir a fost evaluat pentru tratamentul infecției cu VHC de alte genotipuri decât 1 în studii mici de fază 2, prezentate mai jos.

În studiile clinice au fost înrolați pacienți cu sau fără ciroză hepatică, netratați anterior sau cu eșec al tratamentului anterior după terapia cu PEG-IFN+ribavirină +/- un inhibitor al proteazei VHC.

Pentru infecția cu genotip 2, 4, 5 și 6, tratamentul a constat din ledipasvir/sofosbuvir fără ribavirină, administrate timp de 12 săptămâni (Tabelul 19). Pentru infecția cu genotip 3, s-au administrat ledipasvir/sofosbuvir cu sau fără ribavirină, de asemenea timp de 12 săptămâni (Tabelul 20).

**Tabelul 19: Ratele de răspuns (RVS12) la ledipasvir/sofosbuvir administrate timp de 12 săptămâni la pacienți cu infecție cu VHC de genotip 2, 4, 5 și 6**

Studiu	GT	n	TA <sup>a</sup>	RVS12		Recădere <sup>b</sup>
				Global	Ciroză hepatică	
Studiul 1468 (LEPTON)	2	26	19% (5/26)	96% (25/26)	100% (2/2)	0% (0/25)
Studiul 1119	4	44	50% (22/44)	93% (41/44)	100% (10/10)	7% (3/44)
Studiul 1119	5	41	49% (20/41)	93% (38/41)	89% (8/9)	5% (2/40)
Studiul 0122 (ELECTRON-2)	6	25	0% (0/25)	96% (24/25)	100% (2/2)	4% (1/25)

a TA: numărul de pacienți tratați anterior.

b Pentru calcularea procentului de pacienți cu recădere a fost luat în considerare numărul de pacienți cu o valoare a ARN VHC  $< \text{LIC}$  la ultima evaluare sub tratament.

**Tabelul 20: Ratele de răspuns (RVS12) la pacienți cu infecție cu genotip 3 (ELECTRON-2)**

	LDV/SOF+RBV 12 săptămâni		LDV/SOF 12 săptămâni	
	RVS	Recădere <sup>a</sup>	RVS	Recădere <sup>a</sup>
<i>Netratați anterior</i>	100% (26/26)	0% (0/26)	64% (16/25)	33% (8/24)
Pacienți fără ciroză hepatică	100% (20/20)	0% (0/21)	71% (15/21)	25% (5/20)
Pacienți cu ciroză hepatică	100% (6/6)	0% (0/5)	25% (1/4)	75% (3/4)

	<b>LDV/SOF+RBV 12 săptămâni</b>		<b>LDV/SOF 12 săptămâni</b>	
	<b>RVS</b>	<b>Recădere<sup>a</sup></b>	<b>RVS</b>	<b>Recădere<sup>a</sup></b>
<i>Tratați anterior</i>	82% (41/50)	16% (8/49)	NS	NS
Pacienți fără ciroză hepatică	89% (25/28)	7% (2/27)	NS	NS
Pacienți cu ciroză hepatică	73% (16/22)	27% (6/22)	NS	NS

NS: nu a fost studiat.

a Pentru calcularea procentului de pacienți cu recădere a fost luat în considerare numărul de pacienți cu o valoare a ARN VHC < LIC la ultima evaluare sub tratament.

#### *Pacienți cu insuficiență renală*

Studiul 0154 a fost un studiu clinic în regim deschis care a evaluat siguranța și eficacitatea ledipasvirului/sofosbuvirului după 12 săptămâni de tratament la 18 pacienți infectați cu VHC genotipul 1, cu insuficiență renală severă care nu necesitau dializă. La momentul inițial al studiului, doi pacienți aveau ciroză hepatică, iar media ReFG era de 24,9 ml/minut (intervalul de referință fiind între 9,0 și 39,6). RVS12 a fost obținut la 18/18 pacienți.

Studiul 4063 a fost un studiu clinic în regim deschis, cu trei brațe, care a evaluat tratamentul cu ledipasvir/sofosbuvir administrat timp de 8, 12 și 24 de săptămâni la un total de 95 de pacienți cu HCC genotipul 1 (72%), 2 (22%), 4 (2%), 5 (1%) sau 6 (2%) și IRST care necesita dializă: 45 de pacienți infectați cu VHC genotipul 1, netratați anterior, fără ciroză hepatică, au primit ledipasvir/sofosbuvir timp de 8 săptămâni; 31 de pacienți infectați cu VHC genotipul 1, tratați anterior, și pacienți infectați cu VHC genotipul 2, 5 și 6, netratați anterior sau tratați anterior, fără ciroză hepatică, au primit ledipasvir/sofosbuvir timp de 12 săptămâni; iar 19 pacienți infectați cu VHC genotipul 1, 2 și 4, cu ciroză hepatică compensată, au primit ledipasvir/sofosbuvir timp de 24 de săptămâni. Din totalul de 95 de pacienți, la momentul inițial al studiului, 20% dintre pacienți prezentau ciroză hepatică, 22% fuseseră tratați anterior, 21% primiseră un transplant renal, 92% beneficiau de hemodializă, iar 8% primeau dializă peritoneală; durata medie a timpului de dializă a fost 11,5 ani (intervalul de referință fiind între 0,2 și 43,0 ani). Ratele RVS pentru grupele de tratament cu ledipasvir/sofosbuvir timp de 8, 12 și 24 de săptămâni au fost 93% (42/45), 100% (31/31) și, respectiv, 79% (15/19). Din cei șapte pacienți care nu au obținut RVS12, niciunul nu a prezentat eșec virusologic sau recăderea bolii.

#### *Copii și adolescenți*

Eficacitatea ledipasvir/sofosbuvir la pacienții cu vârsta de 3 ani și peste infectați cu VHC a fost evaluată în cadrul unui studiu clinic deschis, de fază 2, în care au fost înscrși 226 de pacienți: 221 de pacienți cu hepatită C cronică de genotip 1, 2 pacienți cu genotip 3 și 3 pacienți cu genotip 4 (Studiul 1116) (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

#### *Pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani:*

Ledipasvir/sofosbuvir a fost evaluat pe 100 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani infectați cu VHC de genotip 1. Un total de 80 de pacienți (n=80) nu au fost tratați anterior, iar 20 de pacienți (n=20) au fost tratați anterior. Toți pacienții au fost tratați cu ledipasvir/sofosbuvir timp de 12 săptămâni.

Datele demografice și parametrii la momentul inițial au fost echilibrați la pacienții netratați și cei tratați anterior. Vârsta mediană a fost de 15 ani (intervalul: între 12 și 17 ani); 63% dintre pacienți au fost de sex feminin; 91% au fost caucazieni, 7% au fost negroizi, iar 2% au fost asiatici; 13% au fost hispanici/latinoamericani; greutatea medie a fost de 61,3 kg (intervalul: între 33,0 și 126,0 kg); 55% dintre pacienți au avut valori ale ARN VHC la momentul inițial mai mari sau egale cu 800.000 UI/ml; 81% erau diagnosticați cu infecții cu VHC de genotip 1a, iar 1 pacient care nu a fost tratat anterior era cunoscut cu ciroză hepatică. Majoritatea pacienților (84%) au fost infectați prin transmisie verticală.

Procentul RVS12 global a fost de 98% (98% [78/80] la pacienții netratați anterior și de 100% [20/20] la pacienții tratați anterior). Un total de 2 din 100 de pacienți (2%), ambii netratați anterior, nu au atins RVS12 (din cauza pierderii din urmărire). Niciun pacient nu a manifestat eșec virusologic.

*Pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și < 12 ani:*

Ledipasvir/sofosbuvir a fost evaluat pe 92 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și < 12 ani infectați cu VHC de genotip 1, 3 sau 4. Un total de 72 de pacienți (78%) nu au fost tratați anterior, iar 20 de pacienți (22%) au fost tratați anterior. Optzeci și nouă dintre pacienți (87 de pacienți infectați cu VHC de genotip 1 și 2 pacienți infectați cu VHC de genotip 4) au fost tratați cu ledipasvir/sofosbuvir timp de 12 săptămâni, 1 pacient infectat cu VHC de genotip 1 și ciroză hepatică, care a fost tratat anterior, a fost tratat cu ledipasvir/sofosbuvir timp de 24 de săptămâni și 2 pacienți infectați cu VHC de genotip 3, care au fost tratați anterior, au fost tratați cu ledipasvir/sofosbuvir plus ribavirină timp de 24 de săptămâni.

Vârsta mediană a fost de 9 ani (intervalul: între 6 și 11 ani); 59% dintre pacienți au fost de sex masculin; 79% au fost caucazieni, 8% au fost de rasă neagră, iar 5% au fost asiatici; 10% au fost hispanici/latinoamericani; greutatea medie a fost de 32,8 kg (intervalul: între 17,5 și 76,4 kg); 59% dintre pacienți au avut valori ale ARN VHC la momentul inițial mai mari sau egale cu 800000 UI/ml; 84% erau diagnosticați cu infecții cu VHC de genotip 1a, iar 2 pacienți (1 netratat anterior și 1 tratat anterior) aveau ciroză hepatică. Majoritatea pacienților (97%) au fost infectați prin transmisie verticală.

Procentul RVS global a fost de 99% (99% [88/89], 100% [1/1] și 100% [2/2] dintre pacienții tratați cu ledipasvir/sofosbuvir timp de 12 săptămâni, cu ledipasvir/sofosbuvir timp de 24 de săptămâni și, respectiv, cu ledipasvir/sofosbuvir plus ribavirină timp de 24 de săptămâni). Pacientul netratat anterior, infectat cu VHC de genotip 1 și ciroză hepatică, care a fost tratat cu Harvoni timp de 12 săptămâni, nu a obținut RVS12 și a înregistrat recădere.

*Pacienți cu vârsta cuprinsă între 3 și < 6 ani:*

Ledipasvir/sofosbuvir a fost evaluat pe 34 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 3 și < 6 ani infectați cu VHC de genotip 1 (n = 33) sau 4 (n = 1). Toți pacienții au fost netratați anterior și au fost tratați cu ledipasvir/sofosbuvir timp de 12 săptămâni. Vârsta mediană a fost de 5 ani (intervalul: între 3 și 5 ani); 71% dintre pacienți au fost de sex feminin; 79% au fost caucazieni, 3% au fost de rasă neagră, iar 6% au fost asiatici; 18% au fost hispanici/latinoamericani; greutatea medie a fost de 19,2 kg (intervalul: între 10,7 și 33,6 kg); 56% dintre pacienți au avut valori ale ARN VHC la momentul inițial mai mari sau egale cu 800.000 UI/ml; 82% erau diagnosticați cu infecții cu VHC de genotip 1a; niciun pacient nu suferea de ciroză hepatică. Toți pacienții (100%) au fost infectați prin transmisie verticală.

Procentul RVS global a fost de 97% (97% [32/33] la pacienții injectați cu VHC de genotip 1 și de 100% [1/1] la pacienții infectați cu VHC de genotip 4). Un pacient care a întrerupt tratamentul de studiu mai devreme, după cinci zile, din cauza gustului anormal a medicamentului, nu a obținut RVS.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

În urma administrării orale a ledipasvirului/sofosbuvirului la pacienți cu infecție cu VHC, concentrația plasmatică maximă mediană de ledipasvir a fost atinsă la 4,0 ore de la administrarea dozei.

Sofosbuvirul a fost absorbit rapid, iar concentrațiile plasmatice maxime mediane au fost atinse după aproximativ 1 oră de la administrarea dozei. Concentrația plasmatică maximă mediană de GS-331007 a fost atinsă la 4 ore de la administrarea dozei.

Pe baza analizei de farmacocinetică populațională la pacienți cu infecție cu VHC, media geometrică a  $ASC_{0-24}$  la starea de echilibru pentru ledipasvir (n = 2113), sofosbuvir (n = 1542) și GS-331007 (n = 2113) a fost de 7290, 1320 și respectiv 12000 ng•ore/ml.  $C_{max}$  la starea de echilibru pentru ledipasvir, sofosbuvir și GS-331007 a fost de 323, 618 și respectiv 707 ng/ml.  $ASC_{0-24}$  și  $C_{max}$  pentru sofosbuvir și GS-331007 au fost similare la subiecții adulți sănătoși și la pacienții cu infecție cu VHC. Comparativ cu subiecții sănătoși (n = 191),  $ASC_{0-24}$  și  $C_{max}$  pentru ledipasvir au fost cu 24% mai scăzute și, respectiv, cu 32% mai scăzute la pacienții cu infecție cu VHC.  $ASC$  pentru ledipasvir este proporțională cu doza în intervalul de dozare cuprins între 3 și 100 mg.  $ASC$  pentru sofosbuvir și GS-331007 sunt aproximativ proporționale cu doza, pentru dozele cuprinse între 200 mg și 400 mg.

### Efectele alimentarelor

Comparativ cu condițiile de repaus alimentar, administrarea unei doze unice de ledipasvir/sofosbuvir cu o masă cu conținut lipidic moderat sau cu conținut lipidic ridicat a determinat creșterea  $ASC_{0-inf}$  pentru sofosbuvir de aproximativ 2 ori, dar nu a afectat semnificativ  $C_{max}$  pentru sofosbuvir. Expunerea la GS-331007 și ledipasvir nu a fost modificată în prezența niciunui tip de masă. Harvoni poate fi administrat indiferent de consumul de alimente.

### Distribuție

Ledipasvirul se leagă în proporție de > 99,8% de proteinele plasmaticice umane. După administrarea unei doze unice de 90 mg de [ $^{14}C$ ]-ledipasvir la subiecți sănătoși, raportul sânge-plasmă pentru radioactivitatea [ $^{14}C$ ] a fost cuprins între 0,51 și 0,66.

Sofosbuvirul se leagă în proporție de aproximativ 61-65% de proteinele plasmaticice umane, legarea fiind independentă de concentrația de medicament, pentru doze cuprinse între 1  $\mu g/ml$  și 20  $\mu g/ml$ . Legarea GS-331007 de proteine a fost minimă în plasma umană. După administrarea unei doze unice de 400 mg de [ $^{14}C$ ]-sofosbuvir la subiecți sănătoși, raportul sânge-plasmă pentru radioactivitatea [ $^{14}C$ ] a fost de aproximativ 0,7.

### Metabolizare

*In vitro* nu s-a observat niciun nivel detectabil de metabolizare a ledipasvirului de către enzimele umane CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 și CYP3A4. S-au observat dovezi ale metabolizării oxidative lente prin intermediul unui mecanism necunoscut. După administrarea unei doze unice de 90 mg de [ $^{14}C$ ]-ledipasvir, expunerea sistemică se datorează aproape exclusiv medicamentului sub formă nemodificată (> 98%). Ledipasvirul sub formă nemodificată reprezintă, de asemenea, categoria principală prezentă în materiile fecale.

Sofosbuvirul este metabolizat extensiv la nivel hepatic, cu formarea analogului nucleozidic trifosfat GS-461203, activ din punct de vedere farmacologic. Metabolitul activ nu este detectat. Căile de activare metabolică implică succesiv hidroliza carboxilesterului, catalizată de catepsina A sau carboxilesteraza 1 umane, și scindarea fosforamidatului de către proteina 1 conținând triada histidinică, care se leagă de nucleotide, urmate de fosforilare pe calea de biosinteză a nucleotidelor pirimidinice. Defosforilarea determină formarea metabolitului nucleozidic GS-331007, care nu poate fi refosforilat în mod eficient și care nu are activitate anti-VHC *in vitro*. În cadrul ledipasvirului/sofosbuvirului, GS-331007 este răspunzător pentru aproximativ 85% din expunerea sistemică totală.

### Eliminare

În urma administrării unei doze unice de 90 mg de [ $^{14}C$ ]-ledipasvir administrată oral, radioactivitatea [ $^{14}C$ ] recuperată, în medie, în total, în materiile fecale și în urină a fost de 87%, cea mai mare parte a dozei radioactive fiind recuperată în materiile fecale (86%). Ledipasvirul sub formă nemodificată excretat în materiile fecale a reprezentat o medie de 70% din doza administrată, iar metabolitul oxidativ M19 a reprezentat 2,2% din doză. Aceste date sugerează că excreția biliară a ledipasvirului sub formă nemodificată reprezintă o cale majoră de eliminare, excreția renală reprezentând o cale minoră (aproximativ 1%). Timpul median de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru ledipasvir la voluntari sănătoși în urma administrării ledipasvirului/sofosbuvirului în condiții de repaus alimentar a fost de 47 ore.

În urma administrării unei doze unice de 400 mg de [ $^{14}C$ ]-sofosbuvir administrate oral, în medie peste 92% din doză a fost recuperată în total, aproximativ 80%, 14% și 2,5% fiind regăsită în urină, materii fecale și, respectiv, aer expirat. Cea mai mare parte a dozei de sofosbuvir recuperate în urină a fost sub formă de GS-331007 (78%) și 3,5% sub formă de sofosbuvir. Aceste date indică faptul că eliminarea pe cale renală reprezintă calea majoră de eliminare a GS-331007, o mare parte fiind secretată în mod

activ. Timpul median de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru sofosbuvir și GS-331007 în urma administrării ledipasvirului/sofosbuvirului a fost de aproximativ 0,5 și, respectiv, 27 ore.

Nici ledipasvirul, nici sofosbuvirul nu sunt substraturi ale proteinelor transportoare de captare hepatică, transportorului de cationi organici (OCT) 1, polipeptidei transportoare de anioni organici (OATP) 1B1 sau OATP1B3. GS-331007 nu este un substrat al proteinelor transportoare renale transportorului de anioni organici (OAT) 1 sau OAT3, sau OCT2.

#### Potențialul *in vitro* pentru ledipasvir/sofosbuvir de a influența alte medicamente

La concentrațiile atinse în utilizarea clinică, ledipasvirul nu este un inhibitor al transportorilor hepatici, inclusiv OATP 1B1 sau 1B3, BSEP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, al transportorului de expulzare a compușilor toxici și medicamentelor multiple (MATE) 1, al proteinei transportoare responsabile de rezistența multiplă la medicamente (MRP) 2 sau MRP4. Sofosbuvirul și GS-331007 nu sunt inhibitori ai proteinelor transportoare de medicamente gp-P, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, iar GS-331007 nu este un inhibitor al OAT1, OCT2 și MATE1.

Sofosbuvirul și GS-331007 nu sunt inhibitori sau inductori ai enzimelor CYP sau uridin-difosfat-glucuronosiltransferază (UGT) 1A1.

#### Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

##### *Rasă și sex*

Nu s-au identificat diferențe farmacocinetice relevante din punct de vedere clinic, dependente de rasă, pentru ledipasvir, sofosbuvir sau GS-331007. Nu s-au identificat diferențe farmacocinetice relevante din punct de vedere clinic, dependente de sex, pentru sofosbuvir sau GS-331007. Valorile ASC și  $C_{max}$  pentru ledipasvir au fost cu 77% și respectiv 58% mai mari la femei decât la bărbați; cu toate acestea, relația dintre sex și expunerile la ledipasvir nu a fost considerată relevantă din punct de vedere clinic.

##### *Pacienți vârstnici*

Analiza de farmacocinetică populațională la pacienții cu infecție cu VHC a evidențiat faptul că vârsta nu a avut niciun efect relevant din punct de vedere clinic asupra expunerii la ledipasvir, sofosbuvir sau GS-331007, pentru vârste cuprinse între 18 și 80 ani. Studiile clinice cu ledipasvir/sofosbuvir au inclus 235 pacienți (8,6% din numărul total de pacienți) cu vârsta de 65 ani și peste.

##### *Insuficiență renală*

Tabelul 21 prezintă în sumar efectul prezenței a diferite grade de insuficiență renală (IR) asupra expunerii la componentele Harvoni, în comparație cu subiecții cu funcție renală normală, conform precizărilor din textul de mai jos.

**Tabelul 21: Efectul prezenței a diferite grade de insuficiență renală (IR) asupra expunerii (ASC) la sofosbuvir, GS-331007 și ledipasvir, comparativ cu subiecții cu funcție renală normală**

	Subiecți neinfecțați cu VHC					Subiecți infectați cu VHC	
	IR ușoară (ReFG $\geq 50$ și $< 80$ ml/ minut/ 1,73 m <sup>2</sup> )	IR moderată (ReFG $\geq 30$ și $< 50$ ml/ minut/ 1,73 m <sup>2</sup> )	IR severă (ReFG $< 30$ ml/ minut/ 1,73 m <sup>2</sup> )	IRST care necesită dializă		IR severă (ReFG $< 30$ ml/min / 1,73 m <sup>2</sup> )	IRST care necesită dializă
				Doza cu 1 oră înainte de dializă	Doza la 1 oră după dializă		
Sofosbuvir	↑de 1,6 ori	↑de 2,1 ori	↑de 2,7 ori	↑de 1,3 ori	↑de 1,6 ori	↑de ~2 ori	↑de 1,9 ori
GS-331007	↑de 1,6 ori	↑de 1,9 ori	↑de 5,5 ori	↑de $\geq 10$ ori	↑de $\geq 20$ de ori	↑de ~6 ori	↑de 23 ori
Ledipasvir	-	-	↔	-	-	-	↑de 1,6 ori

↔ indică faptul că nu s-a înregistrat nicio modificare clinic relevantă în ceea ce privește expunerea la ledipasvir.



Farmacocinetica ledipasvirului a fost studiată prin administrarea unei doze unice de 90 mg de ledipasvir la pacienți adulți neinfecțați cu VHC, cu insuficiență renală severă ( $\text{ReFG} < 30 \text{ ml/minut}$  pe baza Cockcroft-Gault, valoarea mediană a  $\text{Cl}_{\text{Cr}}$  [interval] 22 [17-29] ml/minut).

Farmacocinetica sofosbuvirului a fost studiată prin administrarea unei doze unice de 400 mg de sofosbuvir la pacienți adulți neinfecțați cu VHC, prezentând insuficiență renală ușoară ( $\text{ReFG} \geq 50$  și  $< 80 \text{ ml/minut}$  și  $1,73 \text{ m}^2$ ), moderată ( $\text{ReFG} \geq 30$  și  $< 50 \text{ ml/minut}$  și  $1,73 \text{ m}^2$ ) sau severă ( $\text{ReFG} < 30 \text{ ml/minut}$  și  $1,73 \text{ m}^2$ ) și la pacienți cu IRST, care necesită hemodializă, comparativ cu pacienții cu funcție renală normală ( $\text{ReFG} > 80 \text{ ml/minut}$  și  $1,73 \text{ m}^2$ ). GS-331007 este eliminat în mod eficient prin hemodializă, cu un coeficient de extracție de aproximativ 53%. În urma administrării unei doze unice de 400 mg de sofosbuvir, o ședință de hemodializă cu o durată de 4 ore a determinat eliminarea a aproximativ 18% din doza de sofosbuvir administrată.

La pacienții adulți infectați cu VHC cu insuficiență renală severă, care au fost tratați cu ledipasvir/sofosbuvir timp de 12 săptămâni ( $n=18$ ), profilul farmacocinetic al ledipasvirului, sofosbuvirului și GS-331007 a fost în concordanță cu cel observat în cazul pacienților cu insuficiență renală severă neinfecțați cu VHC.

Farmacocinetica ledipasvirului, sofosbuvirului și GS-331007 a fost studiată la pacienți adulți infectați cu VHC, prezentând IRST ce necesită dializă, care au fost tratați cu ledipasvir/sofosbuvir ( $n=94$ ) timp de 8, 12 sau 24 de săptămâni, comparativ cu pacienți neafecțați de insuficiență renală, în cadrul studiilor de fază 2/3 cu ledipasvir/sofosbuvir.

#### *Insuficiență hepatică*

Farmacocinetica ledipasvirului a fost studiată după administrarea unei doze unice de 90 mg ledipasvir la pacienți adulți infectați cu VHC, prezentând insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării CPT). Expunerea plasmatică la ledipasvir ( $\text{ASC}_{\text{inf}}$ ) a fost similară la pacienții cu insuficiență hepatică severă și la pacienții de control cu funcție hepatică normală. Analiza farmacocinetică populațională efectuată la pacienți adulți infectați cu VHC a indicat faptul că prezența cirozei (inclusiv a cirozei decompensate) nu are niciun efect relevant din punct de vedere clinic asupra expunerii la ledipasvir.

Farmacocinetica sofosbuvirului a fost studiată după administrarea timp de 7 zile a unei doze de 400 mg sofosbuvir la pacienți adulți infectați cu VHC, prezentând insuficiență hepatică moderată și severă (clasele B și C conform clasificării CPT). Comparativ cu pacienții cu funcție hepatică normală, valorile  $\text{ASC}_{0-24}$  pentru sofosbuvir au fost cu 126% și 143% mai mari în cazul insuficienței hepatice moderate și severe, iar cele pentru GS-331007 au fost cu 18% și, respectiv, 9% mai mari. Analiza farmacocinetică populațională efectuată la pacienți infectați cu VHC a indicat faptul că prezența cirozei (inclusiv a cirozei decompensate) nu are niciun efect relevant din punct de vedere clinic asupra expunerii la sofosbuvir și GS-331007.

#### *Greutate corporală*

Greutatea corporală nu a avut un efect semnificativ asupra expunerii la sofosbuvir, conform unei analize farmacocinetice populaționale. Expunerea la ledipasvir scade pe măsură ce greutatea corporală crește, dar se consideră că efectul nu este relevant din punct de vedere clinic.

#### *Copii și adolescenți*

Expunerile la ledipasvir, sofosbuvir și GS-331007 la copiii cu vârsta de 3 ani și peste au fost similare cu cele ale adulților din cadrul studiilor de fază 2/3, cărora le-a fost administrat ledipasvir/sofosbuvir. Valorile intervalului de încredere de 90% pentru raportul mediilor geometrice, determinate prin metoda celor mai mici pătrate pentru toți parametrii PK de interes au fost cuprinse în limitele de similaritate predefinite de mai puțin de 2 ori (50% până la 200%) cu excepția ledipasvirului  $\text{C}_{\text{tau}}$  la copii și adolescenți de 12 ani și peste care a fost cu 84% mai mare (90%CI: 168% până la 203%) și nu a fost considerat relevant clinic.

Farmacocinetica ledipasvirului, sofosbuvirului și a GS-331007 nu a fost stabilită la copii cu vârsta  $< 3$  ani (vezi pct. 4.2).

### 5.3 Date preclinice de siguranță

#### Ledipasvir

În studiile efectuate cu ledipasvir la șobolani și câini nu s-au identificat organe țintă pentru toxicitate la expuneri cu valori ale ASC de aproximativ 7 ori mai mari decât expunerea la om la doza clinică recomandată.

Ledipasvirul nu a prezentat efecte genotoxice în testele efectuate *in vitro* sau *in vivo*, care au inclus teste de mutagenitate bacteriană, teste privind apariția aberațiilor cromozomiale, efectuate cu limfocite din sângele periferic uman, și testul micronucleilor, efectuat *in vivo* la șobolani.

Ledipasvirul nu a fost carcinogen în studiile privind carcinogenitatea cu durata de 26 de săptămâni efectuate la șoarece transgenic rasH2 și la șobolan cu vârsta de 2 ani, la expuneri de până la 26 de ori mai mari la șoarece și de până la 8 ori mai mari la șobolan decât expunerea la om.

Ledipasvirul nu a avut nicio reacție adversă asupra împerecherii și fertilității. La femelele de șobolan, numărul mediu de corpi luteali și situsuri de implantare a fost ușor scăzut la expuneri maternale de 6 ori mai mari decât expunerea la om la doza clinică recomandată. La valoarea la care nu s-au observat efecte, valoarea ASC a expunerii la ledipasvir a fost de aproximativ 7 ori și 3 ori mai mare la masculi și respectiv la femele decât expunerea la om la doza clinică recomandată.

În studiile privind toxicitatea asupra dezvoltării efectuate cu ledipasvir nu s-au observat efecte teratogene la șobolani și la iepuri.

Într-un studiu prenatal și postnatal la șobolani, la doza maternă toxică, dezvoltarea puilor de șobolan a prezentat valori medii scăzute ale greutateii și ale câștigului ponderal la expunerea *in utero* (prin administrarea la femelele gestante) și în timpul alăptării (prin laptele matern) la o expunere maternă de 4 ori mai mare decât expunerea la om la doza clinică recomandată. Nu au existat efecte asupra supraviețuirii, dezvoltării fizice și comportamentale și a performanței reproductive ale puilor, la expuneri materne similare cu expunerea la om la doza clinică recomandată.

La administrarea la femelele de șobolani care alăptau, ledipasvirul a fost detectat în plasma șobolanilor hrăniți cu lapte matern, probabil din cauza excrețării ledipasvirului în lapte.

#### Evaluarea riscului de mediu (ERM)

Studiile de evaluare a riscurilor de mediu au arătat că ledipasvirul are potențialul de a fi foarte persistent și foarte bioacumulativ (fPfB) în mediu (vezi pct. 6.6).

#### Sofosbuvir

În studiile privind toxicitatea după doze repetate, efectuate la șobolani și câini, dozele mari de amestec diastereoisomeric 1:1 au determinat efecte adverse hepatice (la câini) și cardiace (la șobolani) și reacții gastro-intestinale (la câini). În studiile efectuate la rozătoare, expunerea la sofosbuvir nu a putut fi determinată, probabil din cauza activității crescute a esterazei; cu toate acestea, în cazul administrării unor doze la care apar efecte adverse, expunerea la metabolitul principal GS-331007 a fost de 16 ori mai mare (la șobolani) și de 71 ori mai mare (la câini) decât expunerea clinică corespunzătoare unei doze de 400 mg sofosbuvir. În studiile privind toxicitatea cronică, nu au fost observate modificări hepatice sau cardiace la expuneri de 5 ori mai mari (la șobolani) și de 16 ori mai mari (la câini) decât expunerea clinică. În studiile privind carcinogenitatea, cu durata de 2 ani, nu au fost observate modificări hepatice sau cardiace la expuneri de 17 ori mai mari (la șoareci) și de 9 ori mai mari (la șobolani) decât expunerea clinică.

Sofosbuvirul nu a prezentat efecte genotoxice în testele efectuate *in vitro* sau *in vivo*, care au inclus teste de mutagenitate bacteriană, teste privind apariția aberațiilor cromozomiale, efectuate cu limfocite din sângele periferic uman, și testul micronucleilor, efectuat *in vivo* la șoareci.

Studiile privind carcinogenitatea, efectuate la șoareci și șobolani, nu au evidențiat existența unui efect carcinogen al sofosbuvirului, la administrarea în doze de până la 600 mg/kg și zi la șoareci și de până la 750 mg/kg și zi la șobolani. Expunerea la GS-331007 în aceste studii a fost de până la 17 ori mai mare (la șoareci) și de 9 ori mai mare (la șobolani) decât expunerea clinică corespunzătoare unei doze de 400 mg sofosbuvir.

Sofosbuvirul nu a afectat viabilitatea embrio-fetală sau fertilitatea la șobolani și nu a prezentat efecte teratogene în studiile privind dezvoltarea, efectuate la șobolani și iepuri. Nu au fost observate efecte adverse asupra comportamentului, reproducerii sau dezvoltării puilor la șobolani. În studiile la iepuri, expunerea la sofosbuvir a fost de 6 ori mai mare decât expunerea clinică preconizată. În studiile la șobolani, expunerea la sofosbuvir nu a putut fi determinată, însă valorile limită pentru expunerea la metabolitul principal identificat la om au fost de aproximativ 5 ori mai mari decât expunerea clinică corespunzătoare unei doze de 400 mg sofosbuvir.

Substanțele derivate din sofosbuvir au traversat bariera fetoplacentară, la femelele de șobolan gestante, și au fost detectați în laptele femelelor lactante de șobolan.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleu

Copovidonă  
Lactoză monohidrat  
Celuloză microcristalină  
Croscarmeloză sodică  
Siliciu coloidal anhidru  
Stearat de magneziu

#### Film

Alcool polivinilic hidrolizat parțial  
Dioxid de titan  
Macrogol  
Talc  
Lac de aluminiu galben amurg FCF (E110) (numai Harvoni 90 mg/400 mg comprimate filmate)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

6 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Comprimatele de Harvoni sunt furnizate în flacoane din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD), prevăzute cu un sistem de închidere securizat pentru copii, conținând 28 comprimate filmate, un gel desicant de siliciu și un tampon de vată sintetică (poliester).

Sunt disponibile următoarele mărimi de ambalaj:

- cutii conținând 1 flacon cu 28 comprimate filmate
- și doar pentru comprimatele de 90 mg/400 mg; cutii conținând 84 (3 flacoane cu 28) de comprimate filmate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Acest medicament poate prezenta un risc pentru mediu (vezi pct. 5.3).

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/14/958/001

EU/1/14/958/002

EU/1/14/958/003

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 17 noiembrie 2014

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 01 august 2019

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

## **1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Harvoni 33,75 mg/150 mg granule drajefiate în plic  
Harvoni 45 mg/200 mg granule drajefiate în plic

## **2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ**

Harvoni 33,75 mg/150 mg granule drajefiate în plic

Fiecare plic conține ledipasvir 33,75 mg și sofosbuvir 150 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare plic conține lactoză (sub formă de monohidrat) 220 mg.

Harvoni 45 mg/200 mg granule drajefiate în plic

Fiecare plic conține ledipasvir 45 mg și sofosbuvir 200 mg.

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare plic conține lactoză (sub formă de monohidrat) 295 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICĂ**

Granule drajefiate în plic.

Granule drajefiate în plic de culoare portocalie.

## **4. DATE CLINICE**

### **4.1 Indicații terapeutice**

Harvoni este indicat pentru tratamentul hepatitei C cronice (HCC) la pacienți adulți și copii cu vârsta de 3 ani și peste (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.1).

Pentru activitatea specifică împotriva genotipurilor virusului hepatitic C (VHC), vezi pct. 4.4 și 5.1.

### **4.2 Doze și mod de administrare**

Tratamentul cu Harvoni trebuie inițiat și monitorizat de către un medic cu experiență în tratarea pacienților cu HCC.

Doze

Doza recomandată de Harvoni pentru copii cu vârsta de 3 ani și peste este în funcție de greutatea corporală (conform detaliilor din Tabelul 2) și poate fi administrată cu sau fără alimente (vezi pct. 5.2).

**Tabelul 1: Durata recomandată de tratament pentru Harvoni și recomandările privind utilizarea de ribavirină administrată concomitent pentru anumite subgrupe**

Grupa de pacienți (inclusiv pacienți cu infecție concomitentă cu HIV)	Tratamentul și durata
<i>Pacienți adulți și copii cu vârsta de 3 ani și peste<sup>a</sup>, cu HCC de genotip 1, 4, 5 sau 6</i>	
Pacienți fără ciroză hepatică	Harvoni timp de 12 săptămâni. - Un tratament cu Harvoni timp de 8 săptămâni poate fi luat în considerare pentru pacienții cu infecție cu genotip 1, netratați anterior (vezi pct. 5.1, studiul ION-3).
Pacienți cu ciroză hepatică compensată	Harvoni + ribavirină <sup>b,c</sup> timp de 12 săptămâni sau Harvoni (fără ribavirină) timp de 24 săptămâni. - Un tratament cu Harvoni (fără ribavirină) timp de 12 săptămâni poate fi luat în considerare pentru pacienții la care se estimează un risc scăzut de progresie clinică a bolii și care au opțiuni de repetare ulterioară a tratamentului (vezi pct. 4.4)
Pacienți post-transplant hepatic, fără ciroză hepatică sau cu ciroză hepatică compensată	Harvoni + ribavirină <sup>b,c</sup> timp de 12 săptămâni (vezi pct. 5.1). - Un tratament cu Harvoni (fără ribavirină) timp de 12 săptămâni (la pacienți fără ciroză hepatică) sau timp de 24 săptămâni (la pacienți cu ciroză hepatică) poate fi luat în considerare pentru pacienții care nu sunt eligibili pentru tratamentul cu ribavirină sau care sunt intoleranți la acest medicament.
Pacienți cu ciroză hepatică decompensată indiferent de statusul transplantului	Harvoni + ribavirină <sup>b</sup> timp de 12 săptămâni (vezi pct. 5.1). - Un tratament cu Harvoni (fără ribavirină) timp de 24 săptămâni poate fi luat în considerare la pacienții care nu sunt eligibili pentru tratamentul cu ribavirină sau care sunt intoleranți la acest medicament.
<i>Pacienți adulți și copii cu vârsta de 3 ani și peste<sup>a</sup>, cu HCC de genotip 3</i>	
Pacienți cu ciroză hepatică compensată și/sau cu eșec al tratamentului anterior	Harvoni + ribavirină <sup>b</sup> timp de 24 săptămâni (vezi pct. 4.4 și 5.1).

- a Consultați Tabelul 2 pentru recomandările de administrare Harvoni în funcție de greutatea corporală pentru copiii cu vârsta de 3 ani și peste.
- b Adulți: ribavirină, în funcție de greutatea corporală (< 75 kg = 1.000 mg și ≥ 75 kg = 1.200 mg), administrată pe cale orală, în două doze divizate, împreună cu alimente.
- c Copii: pentru dozele de ribavirină recomandate, consultați Tabelul 4 de mai jos.
- d Pentru recomandări privind dozele de ribavirină la pacienții adulți cu ciroză hepatică decompensată, consultați Tabelul 3 de mai jos.

**Tabelul 2: Administrarea pe cale orală a granulelor Harvoni pentru copiii cu vârsta de 3 ani și peste\***

Greutate corporală (kg)	Administrarea granulelor portocalii în plic	Doza zilnică de Ledipasvir/Sofosbuvir
≥ 35	două plicuri de granule 45 mg/200 mg o dată pe zi	90 mg/400 mg/zi
între 17 și < 35	un plic de granule 45 mg/200 mg o dată pe zi	45 mg/200 mg/zi
< 17	un plic de granule 33,75 mg/150 mg o dată pe zi	33,75 mg/150 mg/zi

\* Harvoni este disponibil și sub formă de comprimate filmate de 45 mg/200 mg și 90 mg/400 mg (vezi pct. 5.1). Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru comprimatele filmate Harvoni.

**Tabelul 3: Îndrumări privind administrarea dozelor de ribavirină atunci când sunt administrate împreună cu Harvoni la pacienții adulți cu ciroză hepatică decompensată**

Pacient	Doză de ribavirină*
Ciroză hepatică clasa B pre-transplant conform clasificării Child-Pugh-Turcotte (CPT)	1000 mg pe zi pentru pacienții < 75 kg și 1200 mg pentru cei cu greutatea corporală ≥ 75 kg
Ciroză hepatică clasa C conform clasificării CPT, pre-transplant	Doză inițială de 600 mg, care poate fi crescută treptat până la maximum 1000/1200 mg (1000 mg pentru pacienții cu greutatea corporală < 75 kg și 1200 mg pentru pacienții cu greutatea corporală ≥ 75 kg) dacă este bine tolerată. Dacă doza inițială nu este bine tolerată, doza trebuie redusă după cum este indicat clinic pe baza valorilor hemoglobinei
Ciroză hepatică clasa B sau C conform clasificării CPT, post-transplant	

\* Dacă din motive de tolerabilitate nu se poate atinge o doză mai normalizată de ribavirină (în funcție de greutatea corporală și funcția renală), trebuie să se ia în considerare 24 săptămâni de tratament cu Harvoni+ribavirină pentru a minimiza riscul de recădere.

Pentru adulți, atunci când ribavirina este asociată cu Harvoni, consultați și Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ribavirină.

În cazul copiilor cu vârsta de 3 ani și peste, se recomandă următoarele doze de ribavirină, doza zilnică urmând a fi împărțită în două prize, administrate împreună cu alimente:

**Tabelul 4: Îndrumări privind administrarea dozelor de ribavirină atunci când sunt administrate împreună cu Harvoni la copii cu vârsta de 3 ani și peste.**

Greutate corporală în kg	Doză de ribavirină*
< 47	15 mg/kg/zi
47-49	600 mg/zi
50-65	800 mg/zi
66-74	1000 mg/zi
> sau = 75	1200 mg/zi

\* Doza zilnică de ribavirină administrată în funcție de greutatea corporală și pe cale orală, divizată în două prize, împreună cu alimente.

#### *Modificarea dozei de ribavirină la adulții care iau 1000-1200 mg pe zi*

Dacă se utilizează Harvoni în asociere cu ribavirină și un pacient prezintă o reacție adversă gravă, posibil asociată cu administrarea de ribavirină, doza de ribavirină trebuie modificată sau administrarea trebuie întreruptă, în funcție de necesitate, până ce reacția adversă se remite sau scade în severitate. Tabelul 5 prezintă recomandări privind modificarea dozei și întreruperea administrării, în funcție de concentrația de hemoglobină și statusul cardiac al pacientului.

**Tabelul 5: Recomandări privind modificarea dozei de ribavirină în cazul administrării concomitente de Harvoni la adulți**

Valorile analizelor de laborator	Doza de ribavirină este scăzută la 600 mg/zi dacă:	Administrarea ribavirinei se întrerupe dacă:
Hemoglobina la pacienți fără afecțiuni cardiace	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hemoglobina la pacienți cu afecțiuni cardiace stabile în antecedente	hemoglobina scade cu ≥ 2 g/dl în decursul oricărei perioade de tratament de 4 săptămâni	< 12 g/dl în pofida administrării unei doze scăzute timp de 4 săptămâni

După întreruperea ribavirinei din cauza unor rezultate anormale ale analizelor de laborator sau a unor manifestări clinice, se poate încerca reinițierea tratamentului cu ribavirină, cu o doză de 600 mg zilnic, care poate fi ulterior crescută la 800 mg zilnic. Nu se recomandă creșterea dozei până la doza prescrisă inițial (1000 mg până la 1200 mg zilnic).

### *Copii cu vârsta < 3 ani*

Siguranța și eficacitatea Harvoni la copii cu vârsta < 3 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

### *Doză omisă*

Pacienții trebuie sfătuiți să administreze o altă doză dacă apar vărsături în interval de 5 ore de la administrarea dozei. Dacă apar vărsături la mai mult de 5 ore după administrarea dozei, nu este necesară administrarea altei doze (vezi pct. 5.1).

Dacă pacienții omit o doză și realizează acest lucru la mai puțin de 18 ore de la momentul când doza trebuia administrată în mod obișnuit, trebuie sfătuiți să administreze doza suplimentară cât mai curând posibil; următoarea doză trebuie administrată la ora obișnuită. Dacă au trecut mai mult de 18 ore, pacienții trebuie sfătuiți să aștepte și să administreze următoarea doză la ora obișnuită. Pacienții trebuie sfătuiți să nu ia o doză dublă.

### *Pacienți vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici (vezi pct. 5.2).

### *Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei de Harvoni la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

Datele referitoare la siguranță sunt limitate în cazul pacienților cu insuficiență renală severă (rata estimată de filtrare glomerulară [ReFG] < 30 ml/minut și 1,73 m<sup>2</sup>) și insuficiență renală în stadiu terminal (IRST), care necesită dializă. Harvoni poate fi utilizat la acești pacienți, fără ajustarea dozei, în situația în care nu sunt disponibile alte opțiuni de tratament relevante (vezi pct. 4.4, 4.8, 5.1 și 5.2).

### *Insuficiență hepatică*

Nu este necesară ajustarea dozei de Harvoni la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, moderată sau severă (clasele A, B sau C conform clasificării Child-Pugh-Turcotte [CPT]) (vezi pct. 5.2). Siguranța și eficacitatea ledipasvirului/sofosbuvirului au fost stabilite la pacienții cu ciroză hepatică decompensată (vezi pct. 5.1).

## Mod de administrare

Administrare orală.

Harvoni poate fi administrat cu sau fără alimente.

Pentru ajutarea înghițirii granulelor Harvoni administrate pe cale orală, puteți folosi alimente sau apă, conform detaliilor de mai jos. În mod alternativ, Harvoni poate fi administrat fără alimente sau apă.

### *Administrarea granulelor Harvoni cu alimente pentru ajutarea înghițirii*

Pentru administrarea cu alimente în vederea ajutării înghițirii granulelor, pacienții trebuie instruiți să presare granulele pe una sau mai multe linguri de alimente moi neacide la sau sub temperatura camerei. Pacienții trebuie instruiți să administreze granulele Harvoni în maxim 30 de minute de la combinarea cu alimentele și să înghită întregul conținut fără a mesteca, pentru a evita gustul amar. Exemple de alimente neacide ar fi siropul de ciocolată, piure de cartofi și înghețată.

### *Administrarea granulelor Harvoni cu apă pentru ajutarea înghițirii*

Pentru administrarea cu apă, pacienții trebuie instruiți că granulele pot fi administrate direct pe cale orală și înghițite cu apă.

### *Administrarea granulelor Harvoni fără alimente sau apă*

Pentru administrarea fără alimente sau apă, pacienții trebuie instruiți că granulele pot fi administrate direct pe cale orală și înghițite. Pacienții trebuie sfătuiți să înghită conținutul în întregime, fără a-l mesteca (vezi pct. 5.2).



### 4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Administrarea concomitentă cu rosuvastatină (vezi pct. 4.5).

#### Utilizarea cu inductori puternici ai gp-P

Medicamentele care sunt inductori puternici ai glicoproteinei-P (gp-P) la nivel intestinal (carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, rifampicină, rifabutină și sunătoare). Administrarea concomitentă va determina scăderea semnificativă a concentrațiilor plasmatice de ledipasvir și sofosbuvir și poate duce la pierderea eficacității Harvoni (vezi pct. 4.5).

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Harvoni nu trebuie administrat concomitent cu alte medicamente care conțin sofosbuvir.

#### Activitatea specifică împotriva genotipurilor

Cu privire la schemele recomandate pentru diferite genotipuri ale VHC, vezi pct. 4.2. Cu privire la activitatea virusologică și clinică specifică împotriva genotipurilor, vezi pct. 5.1.

Datele clinice care susțin utilizarea Harvoni la adulții infectați cu VHC de genotip 3 sunt limitate (vezi pct. 5.1). Nu a fost investigată eficacitatea relativă a unei scheme de tratament cu durata de 12 săptămâni, constând din ledipasvir/sofosbuvir + ribavirină, comparativ cu o schemă de tratament cu durata de 24 săptămâni, constând din sofosbuvir + ribavirină. Se recomandă o durată conservatoare de 24 săptămâni a tratamentului la toți pacienții cu genotip 3 tratați anterior și la pacienții cu genotip 3, cu ciroză hepatică, netratați anterior (vezi pct. 4.2). În infecția cu genotip 3, utilizarea Harvoni (întotdeauna în asociere cu ribavirina) trebuie luată în considerare doar la pacienții care sunt considerați cu risc crescut în ce privește progresia bolii clinice și la care nu pot fi luate în calcul opțiuni de tratament alternative.

Datele clinice care susțin utilizarea Harvoni la adulții infectați cu VHC de genotip 2 și 6 sunt limitate (vezi pct. 5.1).

#### Bradycardie severă și bloc la nivel cardiac

Au fost observate cazuri cu risc vital de bradicardie severă și bloc la nivel cardiac atunci când schemele de tratament care conțin sofosbuvir se utilizează cu amiodarona administrată concomitent. În general, bradicardia a apărut în decurs de câteva ore până la câteva zile, dar cazuri cu o durată mai mare până la debut au fost observate mai ales până la 2 săptămâni după începerea tratamentului pentru VHC.

Amiodarona trebuie utilizată la pacienții cărora li se administrează Harvoni doar atunci când alte tratamente alternative cu medicamente antiaritmice nu sunt tolerate sau sunt contraindicate.

Dacă se consideră că este necesară utilizarea concomitentă a amiodaronei, se recomandă ca pacienții să fie supuși unei monitorizări cardiace în condiții de spitalizare în primele 48 ore de administrare concomitentă, după care monitorizarea în ambulatoriu sau automonitorizarea frecvenței cardiace trebuie să aibă loc zilnic, cel puțin în primele 2 săptămâni de tratament.

Din cauza timpului lung de înjumătățire plasmatică al amiodaronei, monitorizarea cardiacă specificată mai sus trebuie efectuată și în cazul pacienților care au întrerupt tratamentul cu amiodaronă în ultimele luni și care urmează să înceapă tratamentul cu Harvoni.

Toți pacienții tratați concomitent sau cărora li s-a administrat recent amiodarona trebuie avertizați asupra simptomelor asociate bradicardiei și blocului la nivel cardiac și trebuie îndrumați să solicite de urgență sfatul medicului în cazul în care manifestă astfel de simptome.

#### Utilizarea la pacienții cu diabet zaharat

Persoanele cu diabet zaharat pot prezenta un control glicemic ameliorat, care poate duce la hipoglicemie simptomatică, după inițierea tratamentului pentru VHC cu un antiviral cu acțiune directă. La pacienții cu diabet zaharat care încep tratamentul cu un antiviral cu acțiune directă, valorile glucozei trebuie monitorizate cu atenție, în special în primele 3 luni, iar medicația lor pentru diabet zaharat trebuie modificată după caz. Medicul responsabil de îngrijirea pentru diabet zaharat a pacientului trebuie informat când se inițiază tratamentul cu un antiviral cu acțiune directă.

#### Infecția concomitentă cu VHC/VHB (virusul hepatitic B)

În timpul sau după tratamentul cu medicamente antivirale cu acțiune directă au fost raportate cazuri de reactivare a virusului hepatitic B (VHB), unele dintre acestea fiind letale. Selecția pentru VHB trebuie să fie efectuată la toți pacienții înainte de începerea tratamentului. Pacienții cu infecție concomitentă cu VHC/VHB prezintă riscul de reactivare a VHB și, în consecință, trebuie monitorizați și tratați conform ghidurilor clinice curente.

#### Tratamentul pacienților cu expunere anterioară la medicamente antivirale cu acțiune directă împotriva VHC

La pacienții la care tratamentul cu ledipasvir/sofosbuvir înregistrează un eșec, se observă în majoritatea cazurilor selectarea mutațiilor la nivelul NS5A asociate cu rezistența, care reduc substanțial sensibilitatea la ledipasvir (vezi pct. 5.1). Date limitate indică faptul că aceste mutații la nivelul NS5A nu sunt reversibile la urmărirea pe termen lung. În prezent nu există date care să susțină eficacitatea repetării tratamentului cu o schemă ulterioară de tratament care conține un inhibitor al NS5A la pacienții la care tratamentul cu ledipasvir/sofosbuvir a înregistrat un eșec. În mod similar, în prezent nu există date care să susțină eficacitatea utilizării de inhibitori ai proteazei NS3/4A la pacienții la care s-a înregistrat un eșec la tratamentul anterior care includea un inhibitor al proteazei NS3/4A. Prin urmare, este posibil ca la acești pacienți să fie necesară utilizarea altor clase de medicamente pentru eliminarea infecției cu VHC. În consecință, trebuie luată în considerare o durată mai lungă de tratament la pacienții cu opțiuni incerte de repetare ulterioară a tratamentului.

#### Insuficiență renală

Datele referitoare la siguranță sunt limitate în cazul pacienților cu insuficiență renală severă (rata estimată de filtrare glomerulară [ReFG] < 30 ml/minut și 1,73 m<sup>2</sup>) și IRST care necesită hemodializă. Harvoni poate fi utilizat la acești pacienți, fără ajustarea dozei, în situația în care nu sunt disponibile alte opțiuni de tratament relevante (vezi pct. 4.8, 5.1 și 5.2). La utilizarea Harvoni în asociere cu ribavirină trebuie consultat, de asemenea, Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ribavirină, pentru pacienții cu o valoare a clearance-ului creatininei (ClCr) < 50 ml/minut (vezi pct. 5.2).

#### Adulții cu ciroză hepatică decompensată și/sau în așteptarea transplantului hepatic sau post-transplant hepatic

Eficacitatea ledipasvirului/sofosbuvirului la pacienți cu infecție cu VHC de genotip 5 și genotip 6, prezentând ciroză hepatică decompensată și/sau în așteptarea transplantului hepatic sau post-transplant hepatic nu a fost investigată. Tratamentul cu Harvoni trebuie să se bazeze pe evaluarea beneficiilor și riscurilor potențiale pentru fiecare pacient.

#### Utilizarea concomitentă cu inductori moderați ai glicoproteinei-P (gp-P)

Medicamentele care sunt inductori moderați ai gp-P la nivel intestinal (de exemplu oxcarbazepină) pot determina scăderi ale concentrațiilor plasmatice de ledipasvir și sofosbuvir, ducând la diminuarea efectului terapeutic al Harvoni. Nu se recomandă administrarea concomitentă a acestor medicamente împreună cu Harvoni (vezi pct. 4.5).

#### Utilizarea cu anumite scheme de tratament antiretroviral pentru HIV

S-a demonstrat că Harvoni determină creșterea expunerii la tenofovir în special atunci când se utilizează împreună cu o schemă de tratament pentru HIV, care conține fumarat de tenofovir disoproxil și un medicament care potențează acțiunea farmacocinetică (ritonavir sau cobicistat). Siguranța administrării de fumarat de tenofovir disoproxil în condițiile administrării de Harvoni și un medicament care potențează acțiunea farmacocinetică nu a fost stabilită. Trebuie luate în considerare riscurile și beneficiile potențiale asociate cu administrarea concomitentă de Harvoni și comprimatul conținând o asociere de doze fixe de elvitegravir/cobicistat/emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil sau fumarat de tenofovir disoproxil împreună cu un inhibitor al proteazei HIV (de exemplu atazanavir sau darunavir) potențat, în special la pacienții cu risc crescut de disfuncție renală. Pacienții cărora li se administrează Harvoni concomitent cu elvitegravir/cobicistat/emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil sau cu fumarat de tenofovir disoproxil și un inhibitor al proteazei HIV potențat trebuie monitorizați din punct de vedere al reacțiilor adverse asociate tenofovirului. Trebuie consultat Rezumatul caracteristicilor produsului pentru fumarat de tenofovir disoproxil, emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil sau elvitegravir/cobicistat/emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil pentru recomandări privind monitorizarea renală.

#### Utilizarea concomitentă cu inhibitori ai HMG-CoA reductazei

Administrarea de Harvoni concomitent cu inhibitori ai HMG-CoA reductazei (statine) poate determina creșterea semnificativă a concentrației statinei, care determină creșterea riscului de miopatie și rabdomioliză (vezi pct. 4.5).

#### Copii și adolescenți

Nu se recomandă utilizarea de Harvoni la copii cu vârsta < 3 ani, deoarece siguranța și eficacitatea acestui medicament nu au fost stabilite la această grupă de pacienți.

#### Excipienți

Harvoni conține colorantul azoic galben amurg FCF (E 110), care poate provoca reacții alergice. Conține de asemenea și lactoză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per plic, adică practic „nu conține sodiu”.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Deoarece Harvoni conține ledipasvir și sofosbuvir, la utilizarea Harvoni poate apărea oricare dintre interacțiunile care au fost identificate separat pentru fiecare dintre aceste substanțe active.

#### Potențialul Harvoni de a influența alte medicamente

Ledipasvirul este un inhibitor *in vitro* al proteinei transportoare de medicamente gp-P și al proteinei de rezistență la neoplasmul mamar (BCRP, *breast cancer resistance protein*) și poate determina creșterea absorbției intestinale a substraturilor administrate concomitent ale acestor proteine transportoare.

### Potențialul altor medicamente de a influența Harvoni

Ledipasvirul și sofosbuvirul sunt substraturi ale proteinei transportoare de medicamente gp-P și ale BCRP, dar nu și GS-331007.

Medicamentele care sunt inductori puternici ai gp-P (carbamazepină, fenobarbital, fenitoină, rifampicină, rifabutină și sunătoare) pot determina scăderi semnificative ale concentrațiilor plasmatice de ledipasvir și sofosbuvir, ducând la diminuarea efectului terapeutic al Harvoni și, de aceea, administrarea lor împreună cu Harvoni este contraindicată (vezi pct. 4.3). Medicamentele care sunt inductori moderați ai gp-P la nivel intestinal (de exemplu oxcarbazepină) pot determina scăderi ale concentrațiilor plasmatice de ledipasvir și sofosbuvir, ducând la diminuarea efectului terapeutic al Harvoni. Nu se recomandă administrarea concomitentă a acestor medicamente împreună cu Harvoni (vezi pct. 4.4). Administrarea în asociere cu medicamente care inhibă gp-P și/sau BCRP poate determina creșterea concentrațiilor plasmatice de ledipasvir și sofosbuvir, fără a determina creșteri ale concentrației plasmatice de GS-331007. Harvoni poate fi administrat în asociere cu inhibitori ai gp-P și/sau ai BCRP. Nu se preconizează interacțiuni medicamentoase semnificative din punct de vedere clinic cu ledipasvirul/sofosbuvirul, mediate de enzimele CYP450 sau UGT1A1.

### Pacienții tratați cu antagoniști ai vitaminei K

Este recomandată o monitorizare atentă a valorilor INR (International Normalised Ratio) din cauza faptului că pot să apară modificări ale funcției hepatice în cursul tratamentului cu Harvoni.

### Impactul tratamentului pe bază de antivirale cu acțiune directă (AAD) asupra medicamentelor metabolizate la nivel hepatic

Farmacocinetica medicamentelor metabolizate la nivel hepatic (de exemplu, imunosupresoare cum sunt inhibitorii de calcineurină) poate fi influențată de modificările apărute în funcția hepatică în timpul tratamentului cu AAD, dată fiind eliminarea virusului VHC.

### Interacțiuni între Harvoni și alte medicamente

Tabelul 6 prezintă o enumerare a interacțiunilor medicamentoase stabilite sau potențial semnificative din punct de vedere clinic („↔”: valorile intervalului de încredere [ÎÎ] de 90% pentru raportul mediilor geometrice, determinate prin metoda celor mai mici pătrate, au fost cuprinse între limitele intervalului de echivalență predefinit; „↑”: valorile s-au extins peste limita superioară a intervalului de echivalență predefinit; „↓”: valorile s-au extins sub limita inferioară a intervalului de echivalență predefinit). Interacțiunile medicamentoase descrise se bazează pe studii efectuate fie cu ledipasvir/sofosbuvir, fie cu ledipasvir și sofosbuvir administrate individual, fie sunt interacțiuni medicamentoase preconizate care pot apărea la utilizarea ledipasvirului/sofosbuvirului. Tabelul nu include toate posibilitățile.

**Tabelul 6: Interacțiuni între Harvoni și alte medicamente**

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) pentru ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Harvoni
<b>MEDICAMENTE PENTRU SCĂDEREA ACIDITĂȚII</b>		
		Solubilitatea ledipasvirului scade pe măsura creșterii pH-ului. Se preconizează că medicamentele care determină creșterea pH-ului gastric vor determina scăderea concentrației de ledipasvir.
<i>Antiacide</i>		
de ex. hidroxid de aluminiu sau de magneziu, carbonat de calciu	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↓ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Creșterea pH-ului gastric)	Se recomandă administrarea separată a antiacidului la un interval 4 ore față de administrarea Harvoni.
<i>Antagoniști ai receptorilor H<sub>2</sub></i>		
Famotidină (doză unică de 40 mg)/ ledipasvir (doză unică de 90 mg) <sup>c</sup> / sofosbuvir (doză unică de 400 mg) <sup>c, d</sup>  Famotidină administrată simultan cu Harvoni <sup>d</sup>  Cimetidină <sup>c</sup> Nizatidină <sup>c</sup> Ranitidină <sup>c</sup>	Ledipasvir ↓ C <sub>max</sub> 0,80 (0,69; 0,93) ↔ ASC 0,89 (0,76; 1,06)  Sofosbuvir ↑ C <sub>max</sub> 1,15 (0,88; 1,50) ↔ ASC 1,11 (1,00; 1,24)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,06 (0,97; 1,14) ↔ ASC 1,06 (1,02; 1,11)  (Creșterea pH-ului gastric)	Antagoniștii receptorilor H <sub>2</sub> pot fi administrați simultan cu Harvoni sau decalat față de acesta, într-o doză care nu depășește dozele comparabile cu administrarea de două ori pe zi a famotidinei 40 mg.
Famotidină (doză unică de 40 mg)/ ledipasvir (doză unică de 90 mg) <sup>c</sup> / sofosbuvir (doză unică de 400 mg) <sup>c, d</sup>  Famotidină administrată cu 12 ore înainte de Harvoni <sup>d</sup>	Ledipasvir ↓ C <sub>max</sub> 0,83 (0,69; 1,00) ↔ ASC 0,98 (0,80; 1,20)  Sofosbuvir ↔ C <sub>max</sub> 1,00 (0,76; 1,32) ↔ ASC 0,95 (0,82; 1,10)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,13 (1,07; 1,20) ↔ ASC 1,06 (1,01; 1,12)  (Creșterea pH-ului gastric)	

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) pentru ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Harvoni
<b>Inhibitori ai pompei de protoni</b>		
Omeprazol (20 mg o dată pe zi)/ ledipasvir (doză unică de 90 mg) <sup>c</sup> / sofosbuvir (doză unică de 400 mg) <sup>c</sup>  Omeprazol administrat simultan cu Harvoni  Lansoprazol <sup>e</sup> Rabeprazol <sup>e</sup> Pantoprazol <sup>e</sup> Esomeprazol <sup>e</sup>	Ledipasvir ↓ C <sub>max</sub> 0,89 (0,61; 1,30) ↓ ASC 0,96 (0,66; 1,39)  Sofosbuvir ↔ C <sub>max</sub> 1,12 (0,88; 1,42) ↔ ASC 1,00 (0,80; 1,25)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,14 (1,01; 1,29) ↔ ASC 1,03 (0,96; 1,12)  (Creșterea pH-ului gastric)	Se pot administra doze de inhibitori ai pompei de protoni comparabile cu omeprazol 20 mg, simultan cu Harvoni. Inhibitorii pompei de protoni nu trebuie administrați înainte de administrarea Harvoni.
<b>ANTIARITMICE</b>		
Amiodaronă	Nu se cunoaște efectul asupra concentrațiilor plasmatice de amiodaronă, sofosbuvir și ledipasvir.	Administrarea concomitentă a amiodaronei cu o schemă terapeutică ce conține sofosbuvir poate determina bradicardie simptomatică gravă. A se utiliza numai dacă nu este disponibil niciun alt tratament alternativ. Dacă acest medicament se administrează concomitent cu Harvoni, se recomandă supravegherea atentă (vezi pct. 4.4 și 4.8).
Digoxină	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↑ Digoxină ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Inhibarea gp-P)	Administrarea de Harvoni concomitent cu digoxină poate determina creșterea concentrației de digoxină. Sunt necesare măsuri de precauție și se recomandă monitorizarea concentrației terapeutice de digoxină în cazul administrării concomitente cu Harvoni.
<b>ANTICOAGULANTE</b>		
Dabigatran etexilat	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↑ Dabigatran ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Inhibarea gp-P)	Se recomandă monitorizarea clinică, identificarea semnelor de hemoragie și anemie, în cazul administrării de Harvoni concomitent cu dabigatran etexilat. Efectuarea unui test de coagulare contribuie la identificarea pacienților cu risc crescut de hemoragie din cauza expunerii crescute la dabigatran.
Antagoniști ai vitaminei K	Interacțiunea nu a fost studiată.	Este recomandată monitorizarea atentă a INR în cazul utilizării tuturor antagoniștilor vitaminei K, din cauza modificărilor funcției hepatice în cursul tratamentului cu Harvoni.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) pentru ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Harvoni
<b>ANTICONVULSIVANTE</b>		
Fenobarbital Fenitoină	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Inducerea gp-P)	Este contraindicată administrarea de Harvoni împreună cu fenobarbitalul și fenitoina (vezi pct. 4.3).
Carbamazepină	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↓ Ledipasvir  <i>S-a observat:</i> Sofosbuvir ↓ C <sub>max</sub> 0,52 (0,43; 0,62) ↓ ASC 0,52 (0,46; 0,59) C <sub>min</sub> (NSC)  GS 331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,04 (0,97; 1,11) ↔ ASC 0,99 (0,94; 1,04) C <sub>min</sub> (NSC)  (Inducerea gp-P)	Este contraindicată administrarea de Harvoni împreună cu carbamazepina (vezi pct. 4.3).
Oxcarbazepină	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Inducerea gp-P)	Se preconizează că administrarea de Harvoni concomitent cu oxcarbazepină va determina scăderi ale concentrației de ledipasvir și sofosbuvir, ducând la diminuarea efectului terapeutic al Harvoni. Această administrare concomitentă nu este recomandată (vezi pct.4.4).

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) pentru ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Harvoni
<b>ANTIMICOBACTERIENE</b>		
Rifampicină (600 mg o dată pe zi)/ ledipasvir (doză unică de 90 mg) <sup>d</sup>	<p>Interacțiunea nu a fost studiată.</p> <p><i>Se preconizează:</i> Rifampicină ↔ C<sub>max</sub> ↔ ASC ↔ C<sub>min</sub></p> <p><i>S-a observat:</i> Ledipasvir ↓ C<sub>max</sub> 0,65 (0,56; 0,76) ↓ ASC 0,41 (0,36; 0,48)</p> <p>(Inducerea gp-P)</p>	Este contraindicată administrarea de Harvoni împreună cu rifampicina (vezi pct. 4.3).
Rifampicină (600 mg o dată pe zi)/ sofosbuvir (doză unică de 400 mg) <sup>d</sup>	<p>Interacțiunea nu a fost studiată.</p> <p><i>Se preconizează:</i> Rifampicină ↔ C<sub>max</sub> ↔ ASC ↔ C<sub>min</sub></p> <p><i>S-a observat:</i> Sofosbuvir ↓ C<sub>max</sub> 0,23 (0,19; 0,29) ↓ ASC 0,28 (0,24; 0,32)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,23 (1,14; 1,34) ↔ ASC 0,95 (0,88; 1,03)</p> <p>(Inducerea gp-P)</p>	
Rifabutină	<p>Interacțiunea nu a fost studiată.</p> <p><i>Se preconizează:</i> ↓ Ledipasvir</p> <p><i>S-a observat:</i> Sofosbuvir ↓ C<sub>max</sub> 0,64 (0,53; 0,77) ↓ ASC 0,76 (0,63; 0,91) C<sub>min</sub> (NSC)</p> <p>GS 331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,15 (1,03; 1,27) ↔ ASC 1,03 (0,95; 1,12) C<sub>min</sub> (NSC)</p> <p>(Inducerea gp-P)</p>	Este contraindicată administrarea de Harvoni împreună cu rifabutina (vezi pct. 4.3).



Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) pentru ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Harvoni
Rifapentină	<p>Interacțiunea nu a fost studiată.</p> <p><i>Se preconizează:</i></p> <p>↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p> <p>(Inducerea gp-P)</p>	Se preconizează că administrarea de Harvoni concomitent cu rifapentină va determina scăderi ale concentrației de ledipasvir și sofosbuvir, ducând la diminuarea efectului terapeutic al Harvoni. Aceste administrări concomitente nu sunt recomandate.
<b>SEDATIVE/HIPNOTICE</b>		
<p>Midazolam (doză unică de 2,5 mg)/ ledipasvir (doză unică de 90 mg)</p> <p>Ledipasvir (90 mg o dată pe zi)</p>	<p><i>S-a observat:</i></p> <p>Midazolam ↔ C<sub>max</sub> 1,07 (1,00; 1,14) ↔ ASC 0,99 (0,95; 1,04) (Inhibarea CYP3A)</p> <p>Midazolam ↔ C<sub>max</sub> 0,95 (0,87; 1,04) ↔ ASC 0,89 (0,84; 0,95) (Inducerea CYP3A)</p> <p><i>Se preconizează:</i></p> <p>↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p>	Nu este necesară ajustarea dozei de Harvoni sau midazolam.
<b>MEDICAMENTE ANTIVIRALE ANTI-HIV: INHIBITORI DE REVERSTRANSCRIPTAZĂ</b>		
Efavirenz/ emtricitabină/ fumarat de tenofovir disoproxil (600 mg/ 200 mg/ 300 mg/ o dată pe zi)/ ledipasvir (90 mg o dată pe zi) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg o dată pe zi) <sup>c, d</sup>	<p>Efavirenz ↔ C<sub>max</sub> 0,87 (0,79; 0,97) ↔ ASC 0,90 (0,84; 0,96) ↔ C<sub>min</sub> 0,91 (0,83; 0,99)</p> <p>Emtricitabină ↔ C<sub>max</sub> 1,08 (0,97; 1,21) ↔ ASC 1,05 (0,98; 1,11) ↔ C<sub>min</sub> 1,04 (0,98; 1,11)</p> <p>Tenofovir ↑ C<sub>max</sub> 1,79 (1,56; 2,04) ↑ ASC 1,98 (1,77; 2,23) ↑ C<sub>min</sub> 2,63 (2,32; 2,97)</p> <p>Ledipasvir ↓ C<sub>max</sub> 0,66 (0,59; 0,75) ↓ ASC 0,66 (0,59; 0,75) ↓ C<sub>min</sub> 0,66 (0,57; 0,76)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C<sub>max</sub> 1,03 (0,87; 1,23) ↔ ASC 0,94 (0,81; 1,10)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 0,86 (0,76; 0,96) ↔ ASC 0,90 (0,83; 0,97) ↔ C<sub>min</sub> 1,07 (1,02; 1,13)</p>	Nu este necesară ajustarea dozei de Harvoni sau efavirenz/ emtricitabină/ fumarat de tenofovir disoproxil.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) pentru ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Harvoni
Emtricitabină/ rilpivirină/ fumarat de tenofovir disoproxil (200 mg/ 25 mg/ 300 mg o dată pe zi)/ ledipasvir (90 mg o dată pe zi) <sup>c/</sup> sofosbuvir (400 mg o dată pe zi) <sup>c, d</sup>	<p>Emtricitabină</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,02 (0,98; 1,06)</p> <p>↔ ASC 1,05 (1,02; 1,08)</p> <p>↔ C<sub>min</sub> 1,06 (0,97; 1,15)</p> <p>Rilpivirină</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,88; 1,07)</p> <p>↔ ASC 1,02 (0,94; 1,11)</p> <p>↔ C<sub>min</sub> 1,12 (1,03; 1,21)</p> <p>Tenofovir</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,32 (1,25; 1,39)</p> <p>↑ ASC 1,40 (1,31; 1,50)</p> <p>↑ C<sub>min</sub> 1,91 (1,74; 2,10)</p> <p>Ledipasvir</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,01 (0,95; 1,07)</p> <p>↔ ASC 1,08 (1,02; 1,15)</p> <p>↔ C<sub>min</sub> 1,16 (1,08; 1,25)</p> <p>Sofosbuvir</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,05 (0,93; 1,20)</p> <p>↔ ASC 1,10 (1,01; 1,21)</p> <p>GS-331007</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,06 (1,01; 1,11)</p> <p>↔ ASC 1,15 (1,11; 1,19)</p> <p>↔ C<sub>min</sub> 1,18 (1,13; 1,24)</p>	Nu este necesară ajustarea dozei de Harvoni sau emtricitabină/ rilpivirină/ fumarat de tenofovir disoproxil.
Abacavir/ lamivudină (600 mg/ 300 mg o dată pe zi)/ ledipasvir (90 mg o dată pe zi) <sup>c/</sup> sofosbuvir (400 mg o dată pe zi) <sup>c, d</sup>	<p>Abacavir</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 0,92 (0,87; 0,97)</p> <p>↔ ASC 0,90 (0,85; 0,94)</p> <p>Lamivudină</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 0,93 (0,87; 1,00)</p> <p>↔ ASC 0,94 (0,90; 0,98)</p> <p>↔ C<sub>min</sub> 1,12 (1,05; 1,20)</p> <p>Ledipasvir</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,10 (1,01; 1,19)</p> <p>↔ ASC 1,18 (1,10; 1,28)</p> <p>↔ C<sub>min</sub> 1,26 (1,17; 1,36)</p> <p>Sofosbuvir</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,08 (0,85; 1,35)</p> <p>↔ ASC 1,21 (1,09; 1,35)</p> <p>GS-331007</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,00 (0,94; 1,07)</p> <p>↔ ASC 1,05 (1,01; 1,09)</p> <p>↔ C<sub>min</sub> 1,08 (1,01; 1,14)</p>	Nu este necesară ajustarea dozei de Harvoni sau abacavir/ lamivudină.

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) pentru ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Harvoni
<b>MEDICAMENTE ANTIVIRALE ANTI-HIV: INHIBITORI AI PROTEAZEI HIV</b>		
Atazanavir potențat cu ritonavir (300 mg/ 100 mg o dată pe zi)/ ledipasvir (90 mg o dată pe zi) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg o dată pe zi) <sup>c, d</sup>	<p>Atazanavir ↔ C<sub>max</sub> 1,07 (1,00; 1,15) ↔ ASC 1,33 (1,25; 1,42) ↑ C<sub>min</sub> 1,75 (1,58; 1,93)</p> <p>Ledipasvir ↑ C<sub>max</sub> 1,98 (1,78; 2,20) ↑ ASC 2,13 (1,89; 2,40) ↑ C<sub>min</sub> 2,36 (2,08; 2,67)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C<sub>max</sub> 0,96 (0,88; 1,05) ↔ ASC 1,08 (1,02; 1,15)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,13 (1,08; 1,19) ↔ ASC 1,23 (1,18; 1,29) ↔ C<sub>min</sub> 1,28 (1,21; 1,36)</p>	<p>Nu este necesară ajustarea dozei de Harvoni sau atazanavir (potențat cu ritonavir).</p> <p>Pentru asocierea tenofovir/emtricitabină + atazanavir/ritonavir, vezi mai jos.</p>
<p>Atazanavir potențat cu ritonavir (300 mg/ 100 mg o dată pe zi) + emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil (200 mg/ 300 mg o dată pe zi)/ ledipasvir (90 mg o dată pe zi)<sup>c</sup>/ sofosbuvir (400 mg o dată pe zi)<sup>c, d</sup></p> <p>Administrate simultan<sup>f</sup></p>	<p>Atazanavir ↔ C<sub>max</sub> 1,07 (0,99; 1,14) ↔ ASC 1,27 (1,18; 1,37) ↑ C<sub>min</sub> 1,63 (1,45; 1,84)</p> <p>Ritonavir ↔ C<sub>max</sub> 0,86 (0,79; 0,93) ↔ ASC 0,97 (0,89; 1,05) ↑ C<sub>min</sub> 1,45 (1,27; 1,64)</p> <p>Emtricitabină ↔ C<sub>max</sub> 0,98 (0,94; 1,02) ↔ ASC 1,00 (0,97; 1,04) ↔ C<sub>min</sub> 1,04 (0,96; 1,12)</p> <p>Tenofovir ↑ C<sub>max</sub> 1,47 (1,37; 1,58) ↔ ASC 1,35 (1,29; 1,42) ↑ C<sub>min</sub> 1,47 (1,38; 1,57)</p> <p>Ledipasvir ↑ C<sub>max</sub> 1,68 (1,54; 1,84) ↑ ASC 1,96 (1,74; 2,21) ↑ C<sub>min</sub> 2,18 (1,91; 2,50)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C<sub>max</sub> 1,01 (0,88; 1,15) ↔ ASC 1,11 (1,02; 1,21)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,17 (1,12; 1,23) ↔ ASC 1,31 (1,25; 1,36) ↑ C<sub>min</sub> 1,42 (1,34; 1,49)</p>	<p>În cazul administrării cu fumarat de tenofovir disoproxil utilizat în asociere cu atazanavir/ritonavir, Harvoni a determinat creșterea concentrației de tenofovir.</p> <p>Siguranța administrării de fumarat de tenofovir disoproxil în condițiile administrării de Harvoni și un medicament care potențează acțiunea farmacocinetică (de exemplu ritonavir sau cobicistat) nu a fost stabilită.</p> <p>Această asociere trebuie utilizată cu precauție, cu monitorizare renală frecventă, dacă nu sunt disponibile alte alternative (vezi pct. 4.4).</p> <p>Concentrațiile de atazanavir sunt, de asemenea, crescute, prezentând riscul unor valori crescute ale bilirubinei/icter. Acest risc este chiar mai crescut dacă se utilizează ribavirină ca parte a tratamentului pentru VHC.</p>

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) pentru ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Harvoni
Darunavir potențat cu ritonavir (800 mg/ 100 mg o dată pe zi)/ ledipasvir (90 mg o dată pe zi) <sup>d</sup>	<p>Darunavir ↔ C<sub>max</sub> 1,02 (0,88; 1,19) ↔ ASC 0,96 (0,84; 1,11) ↔ C<sub>min</sub> 0,97 (0,86; 1,10)</p> <p>Ledipasvir ↑ C<sub>max</sub> 1,45 (1,34; 1,56) ↑ ASC 1,39 (1,28; 1,49) ↑ C<sub>min</sub> 1,39 (1,29; 1,51)</p>	<p>Nu este necesară ajustarea dozei de Harvoni sau darunavir (potențat cu ritonavir).</p> <p>Pentru asocierea tenofovir/emtricitabină + darunavir/ritonavir, vezi mai jos.</p>
Darunavir potențat cu ritonavir (800 mg/ 100 mg o dată pe zi)/ sofosbuvir (400 mg o dată pe zi)	<p>Darunavir ↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,94; 1,01) ↔ ASC 0,97 (0,94; 1,00) ↔ C<sub>min</sub> 0,86 (0,78; 0,96)</p> <p>Sofosbuvir ↑ C<sub>max</sub> 1,45 (1,10; 1,92) ↑ ASC 1,34 (1,12; 1,59)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,90; 1,05) ↔ ASC 1,24 (1,18; 1,30)</p>	
<p>Darunavir potențat cu ritonavir (800 mg/ 100 mg o dată pe zi) + emtricitabină/ fumarat de tenofovir disoproxil (200 mg/ 300 mg o dată pe zi)/ ledipasvir (90 mg o dată pe zi)<sup>c/</sup> sofosbuvir (400 mg o dată pe zi)<sup>c, d</sup></p> <p>Administrate simultan<sup>f</sup></p>	<p>Darunavir ↔ C<sub>max</sub> 1,01 (0,96; 1,06) ↔ ASC 1,04 (0,99; 1,08) ↔ C<sub>min</sub> 1,08 (0,98; 1,20)</p> <p>Ritonavir ↔ C<sub>max</sub> 1,17 (1,01; 1,35) ↔ ASC 1,25 (1,15; 1,36) ↑ C<sub>min</sub> 1,48 (1,34; 1,63)</p> <p>Emtricitabină ↔ C<sub>max</sub> 1,02 (0,96; 1,08) ↔ ASC 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) ↑ ASC 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) ↔ ASC 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) ↓ ASC 0,73 (0,65; 0,82)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,10 (1,04; 1,16) ↔ ASC 1,20 (1,16; 1,24) ↔ C<sub>min</sub> 1,26 (1,20; 1,32)</p>	<p>În cazul administrării cu darunavir/ritonavir utilizate în asociere cu fumarat de tenofovir disoproxil, Harvoni a determinat creșterea concentrației de tenofovir.</p> <p>Siguranța administrării de fumarat de tenofovir disoproxil în condițiile administrării de Harvoni și un medicament care potențează acțiunea farmacocinetică (de exemplu ritonavir sau cobicistat) nu a fost stabilită.</p> <p>Această asociere trebuie utilizată cu precauție, cu monitorizare renală frecventă, dacă nu sunt disponibile alte alternative (vezi pct. 4.4).</p>

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) pentru ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Harvoni
Lopinavir potențat cu ritonavir + emtricitabină/ fumarat de tenofovir disoproxil	<p>Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↑ Lopinavir ↑ Ritonavir</p> <p>↔ Emtricitabină ↑ Tenofovir</p> <p>↑ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p>	<p>În cazul administrării cu lopinavir/ritonavir utilizat în asociere cu fumarat de tenofovir disoproxil, se preconizează că Harvoni determină creșterea concentrației de tenofovir.</p> <p>Siguranța administrării de fumarat de tenofovir disoproxil în condițiile administrării de Harvoni și un medicament care potențează acțiunea farmacocinetică (de exemplu ritonavir sau cobicistat) nu a fost stabilită.</p> <p>Această asociere trebuie utilizată cu precauție, cu monitorizare renală frecventă, dacă nu sunt disponibile alte alternative (vezi pct. 4.4).</p>
Tipranavir potențat cu ritonavir	<p>Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p> <p>(Inducerea gp-P)</p>	<p>Se preconizează că administrarea de Harvoni concomitent cu tipranavir (potențat cu ritonavir) va determina scăderi ale concentrației de ledipasvir, ducând la diminuarea efectului terapeutic al Harvoni. Administrarea concomitentă nu este recomandată.</p>
<b>MEDICAMENTE ANTIVIRALE ANTI-HIV: INHIBITORI AI INTEGRAZEI</b>		
Raltegravir (400 mg de două ori pe zi)/ ledipasvir (90 mg o dată pe zi) <sup>d</sup>	<p>Raltegravir ↓ C<sub>max</sub> 0,82 (0,66; 1,02) ↔ ASC 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) ↔ ASC 0,91 (0,84; 1,00) ↔ C<sub>min</sub> 0,89 (0,81; 0,98)</p>	Nu este necesară ajustarea dozei de Harvoni sau raltegravir.
Raltegravir (400 mg de două ori pe zi)/ sofosbuvir (400 mg o dată pe zi) <sup>d</sup>	<p>Raltegravir ↓ C<sub>max</sub> 0,57 (0,44; 0,75) ↓ ASC 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) ↔ ASC 0,95 (0,82; 1,09)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,09 (0,99; 1,19) ↔ ASC 1,02 (0,97; 1,08)</p>	

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) pentru ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Harvoni
Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabină/ fumarat de tenofovir disoproxil (150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg o dată pe zi)/ ledipasvir (90 mg o dată pe zi) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg o dată pe zi) <sup>c</sup>	<p>Interacțiunea nu a fost studiată.</p> <p><i>Se preconizează:</i> ↔ Emtricitabină ↑ Tenofovir</p> <p><i>S-a observat:</i> Elvitegravir ↔ C<sub>max</sub> 0,88 (0,82; 0,95) ↔ ASC 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) ↑ ASC 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) ↑ ASC 1,78 (1,64; 1,94) ↑ C<sub>min</sub> 1,91 (1,76; 2,08)</p> <p>Sofosbuvir ↑ C<sub>max</sub> 1,33 (1,14; 1,56) ↑ ASC 1,36 (1,21; 1,52)</p> <p>GS-331007 ↑ C<sub>max</sub> 1,33 (1,22; 1,44) ↑ ASC 1,44 (1,41; 1,48) ↑ C<sub>min</sub> 1,53 (1,47; 1,59)</p>	<p>În cazul administrării împreună cu elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabină/ fumarat de tenofovir disoproxil, se preconizează că Harvoni determină creșterea concentrației de tenofovir.</p> <p>Siguranța administrării de fumarat de tenofovir disoproxil în condițiile administrării de Harvoni și un medicament care potențează acțiunea farmacocinetică (de exemplu ritonavir sau cobicistat) nu a fost stabilită.</p> <p>Această asociere trebuie utilizată cu precauție, cu monitorizare renală frecventă, dacă nu sunt disponibile alte alternative (vezi pct. 4.4).</p>
Dolutegravir	<p>Interacțiunea nu a fost studiată.</p> <p><i>Se preconizează:</i> ↔ Dolutegravir ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p>	Nu este necesară ajustarea dozei.
<b>SUPLIMENTE PE BAZĂ DE PLANTE</b>		
Sunătoare	<p>Interacțiunea nu a fost studiată.</p> <p><i>Se preconizează:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p> <p>(Inducerea gp-P)</p>	Este contraindicată administrarea de Harvoni împreună cu sunătoare (vezi pct. 4.3).

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) pentru ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Harvoni
<b>INHIBITORI AI HMG-CoA REDUCTAZEI</b>		
Rosuvastatină <sup>g</sup>	↑ Rosuvastatină  (Inhibarea proteinelor transportoare de medicamente OATP și BCRP)	Administrarea de Harvoni concomitent cu rosuvastatină poate determina creșterea semnificativă a concentrației de rosuvastatină (creștere de mai multe ori a ASC), care este asociată cu un risc crescut de miopatie, inclusiv rabdomioliză. Este contraindicată administrarea concomitentă de Harvoni și rosuvastatină (vezi pct. 4.3).
Pravastatină <sup>g</sup>	↑ Pravastatină	Administrarea de Harvoni concomitent cu pravastatină poate determina creșterea semnificativă a concentrației de pravastatină, care este asociată cu un risc crescut de miopatie. La acești pacienți este recomandat controlul clinic și biochimic și poate fi necesară o ajustare a dozei (vezi pct. 4.4).
Alte statine	<i>Se preconizează:</i> ↑ Statine	Nu se pot exclude interacțiunile cu alți inhibitori ai HMG-CoA reductazei. În cazul administrării concomitente cu Harvoni, trebuie luată în considerare utilizarea unei doze scăzute de statine și trebuie monitorizate cu atenție reacțiile adverse la statine (vezi pct. 4.4).
<b>ANALGEZICE NARCOTICE</b>		
Metadonă	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↔ Ledipasvir	Nu este necesară ajustarea dozei de Harvoni sau metadonă.
Metadonă (Tratament de întreținere cu metadonă [30 până la 130 mg/zilnic])/ sofosbuvir (400 mg o dată pe zi) <sup>d</sup>	R-metadonă ↔ C <sub>max</sub> 0,99 (0,85; 1,16) ↔ ASC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C <sub>min</sub> 0,94 (0,77; 1,14)  S-metadonă ↔ C <sub>max</sub> 0,95 (0,79; 1,13) ↔ ASC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C <sub>min</sub> 0,95 (0,74; 1,22)  Sofosbuvir ↓ C <sub>max</sub> 0,95 (0,68; 1,33) ↑ ASC 1,30 (1,00; 1,69)  GS-331007 ↓ C <sub>max</sub> 0,73 (0,65; 0,83) ↔ ASC 1,04 (0,89; 1,22)	

Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) pentru ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Harvoni
<b>IMUNOSUPRESOARE</b>		
Ciclosporină <sup>g</sup>	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↑ Ledipasvir ↔ Ciclosporină	Nu este necesară ajustarea dozei de Harvoni sau ciclosporină la inițierea administrării concomitente. După aceea, poate fi necesară monitorizarea atentă și o posibilă ajustare a dozei de ciclosporină.
Ciclosporină (doză unică de 600 mg)/sofosbuvir (doză unică de 400 mg) <sup>h</sup>	Ciclosporină ↔ C <sub>max</sub> 1,06 (0,94; 1,18) ↔ ASC 0,98 (0,85; 1,14)  Sofosbuvir ↑ C <sub>max</sub> 2,54 (1,87; 3,45) ↑ ASC 4,53 (3,26; 6,30)  GS-331007 ↓ C <sub>max</sub> 0,60 (0,53; 0,69) ↔ ASC 1,04 (0,90; 1,20)	
Tacrolimus	Interacțiunea nu a fost studiată. <i>Se preconizează:</i> ↔ Ledipasvir	Nu este necesară ajustarea dozei de Harvoni sau tacrolimus la inițierea administrării concomitente. După aceea, poate fi necesară monitorizarea atentă și o posibilă ajustare a dozei de tacrolimus.
Tacrolimus (doză unică de 5 mg)/sofosbuvir (doză unică de 400 mg) <sup>h</sup>	Tacrolimus ↓ C <sub>max</sub> 0,73 (0,59; 0,90) ↑ ASC 1,09 (0,84; 1,40)  Sofosbuvir ↓ C <sub>max</sub> 0,97 (0,65; 1,43) ↑ ASC 1,13 (0,81; 1,57)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 0,97 (0,83; 1,14) ↔ ASC 1,00 (0,87; 1,13)	



Medicamentul în funcție de clasa terapeutică	Efecte asupra concentrațiilor de medicament. Raportul mediilor (interval de încredere de 90%) pentru ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Recomandări privind administrarea concomitentă cu Harvoni
<b>CONTRACEPTIVE ORALE</b>		
Norgestimat/ etinilestradiol (norgestimat 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinilestradiol 0,025 mg)/ ledipasvir (90 mg o dată pe zi) <sup>d</sup>	<p>Norelgestromin ↔ C<sub>max</sub> 1,02 (0,89; 1,16) ↔ ASC 1,03 (0,90; 1,18) ↔ C<sub>min</sub> 1,09 (0,91; 1,31)</p> <p>Norgestrel ↔ C<sub>max</sub> 1,03 (0,87; 1,23) ↔ ASC 0,99 (0,82; 1,20) ↔ C<sub>min</sub> 1,00 (0,81; 1,23)</p> <p>Etinilestradiol ↑ C<sub>max</sub> 1,40 (1,18; 1,66) ↔ ASC 1,20 (1,04; 1,39) ↔ C<sub>min</sub> 0,98 (0,79; 1,22)</p>	Nu este necesară ajustarea dozei de contraceptive orale.
Norgestimat/ etinilestradiol (norgestimat 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinilestradiol 0,025 mg)/ sofosbuvir (400 mg o dată pe zi) <sup>d</sup>	<p>Norelgestromin ↔ C<sub>max</sub> 1,07 (0,94; 1,22) ↔ ASC 1,06 (0,92; 1,21) ↔ C<sub>min</sub> 1,07 (0,89; 1,28)</p> <p>Norgestrel ↔ C<sub>max</sub> 1,18 (0,99; 1,41) ↑ ASC 1,19 (0,98; 1,45) ↑ C<sub>min</sub> 1,23 (1,00; 1,51)</p> <p>Etinilestradiol ↔ C<sub>max</sub> 1,15 (0,97; 1,36) ↔ ASC 1,09 (0,94; 1,26) ↔ C<sub>min</sub> 0,99 (0,80; 1,23)</p>	

- a Raportul mediilor (În 90%) parametrilor farmacocinetici pentru medicamentele administrate concomitent exclusiv cu un medicament de studiu sau în asociere cu ambele medicamente de studiu. Niciun efect = 1,00.
- b Toate studiile privind interacțiunile au fost efectuate la voluntari sănătoși.
- c Administrat sub forma Harvoni
- d Intervalul de 70-143% în cadrul căruia nu apar interacțiuni farmacocinetice.
- e Acestea sunt medicamente din cadrul aceleiași clase, pentru care se preconizează interacțiuni similare.
- f Administrarea în etape (la interval de 12 ore) de atazanavir/ritonavir + emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil sau darunavir/ritonavir + emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil și Harvoni a furnizat rezultate similare.
- g Studiul a fost efectuat în prezența altor două medicamente antivirale cu acțiune directă.
- h Limita intervalului de bioechivalență/echivalență 80-125%.

#### 4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

##### Femei aflate la vârsta fertilă / contracepția la bărbați și femei

La utilizarea de Harvoni în asociere cu ribavirină, este necesară prudență extremă pentru a evita sarcina la paciente și la partenerii pacienților. La toate speciile de animale expuse la ribavirină s-au observat efecte teratogene și/sau embriocide semnificative. Femeile aflate la vârsta fertilă sau partenerii acestora trebuie să utilizeze o măsură contraceptivă eficientă în timpul tratamentului și o perioadă de timp după încheierea acestuia, după cum se recomandă în Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ribavirină. Consultați Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ribavirină pentru informații suplimentare.

## Sarcina

Datele provenite din utilizarea ledipasvirului, sofosbuvirului sau a Harvoni la femeile gravide sunt inexistente sau limitate (mai puțin de 300 de rezultate obținute din sarcini).

Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe asupra funcției de reproducere. Nu s-au observat efecte semnificative asupra dezvoltării fetale, la utilizarea ledipasvirului sau a sofosbuvirului, la șobolani sau la iepuri. Cu toate acestea, trebuie menționat că nu a fost posibilă estimarea exactă a valorilor limită pentru expunerea la sofosbuvir la șobolani, comparativ cu expunerea la om, la doza clinică recomandată (vezi pct. 5.3).

Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Harvoni în timpul sarcinii.

## Alăptarea

Nu se cunoaște dacă ledipasvirul sau sofosbuvirul și metaboliții acestuia se excretă în laptele uman.

Datele farmacocinetice la animale au evidențiat excreția ledipasvirului și a metaboliților sofosbuvirului în lapte (vezi pct. 5.3).

Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. De aceea, Harvoni nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

## Fertilitatea

Nu sunt disponibile date referitoare la efectul Harvoni asupra fertilității. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare ale ledipasvirului sau ale sofosbuvirului asupra fertilității.

În cazul administrării de ribavirină în asociere cu Harvoni, trebuie respectate contraindicațiile referitoare la utilizarea ribavirinei în timpul sarcinii și alăptării (vezi și Rezumatul caracteristicilor produsului pentru ribavirină).

### **4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje**

Harvoni (administrat în monoterapie sau în asociere cu ribavirină) nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pacienții trebuie informați cu privire la faptul că oboseala a apărut mai frecvent la pacienții tratați cu ledipasvir/sofosbuvir comparativ cu placebo.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță la adulți

Evaluarea privind siguranța Harvoni s-a bazat în principal pe datele coroborate din studiile clinice de fază 3 efectuate fără un grup martor, la care au participat 1952 de pacienți cărora li s-a administrat Harvoni timp de 8, 12 sau 24 de săptămâni (incluzând 872 de pacienți care au primit Harvoni în asociere cu ribavirină).

Proporția de pacienți la care tratamentul a fost întrerupt definitiv din cauza evenimentelor adverse a fost de 0%, < 1% și 1% pentru pacienții cărora li s-a administrat ledipasvir/sofosbuvir timp de 8, 12 și respectiv 24 săptămâni și < 1%, 0% și 2% pentru pacienții cărora li s-a administrat tratament cu asocierea ledipasvir/sofosbuvir + ribavirină timp de 8, 12 și respectiv 24 săptămâni.

În studiile clinice, oboseala și cefaleea au apărut mai frecvent la pacienții tratați cu ledipasvir/sofosbuvir comparativ cu placebo. Atunci când ledipasvirul/sofosbuvirul au fost studiate împreună cu ribavirină, cele mai frecvente reacții adverse la medicament în urma tratamentului cu asocierea ledipasvir/sofosbuvir + ribavirină au fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut

pentru tratamentul cu ribavirină, fără nicio creștere a frecvenței sau severității reacțiilor adverse preconizate la medicament.

#### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

La administrarea Harvoni, au fost identificate următoarele reacții adverse la medicament (Tabelul 7). Reacțiile adverse sunt prezentate în tabelul de mai jos, clasificate în funcție de aparatele, sistemele și organele afectate și în funcție de frecvență. Frecvențele sunt definite astfel: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ) sau foarte rare ( $< 1/10000$ ).

**Tabelul 7: Reacțiile adverse la medicament identificate pentru tratamentul cu Harvoni**

<b>Frecvență</b>	<b>Reacție adversă la medicament</b>
<i>Tulburări ale sistemului nervos:</i>	
Foarte frecvente	cefalee
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat:</i>	
Frecvente	erupție cutanată tranzitorie
Cu frecvență necunoscută	angioedem
<i>Tulburări generale:</i>	
Foarte frecvente	oboseală

#### Adulții cu ciroză hepatică decompensată și/sau în așteptarea transplantului hepatic sau post-transplant hepatic

Profilul de siguranță al ledipasvirului/sofosbuvirului, administrate împreună cu ribavirină timp de 12 sau 24 săptămâni la adulți cu boală hepatică decompensată și/sau la adulți post-transplant hepatic a fost evaluat în două studii clinice în regim deschis (SOLAR-1 și SOLAR-2). Nu au fost identificate reacții adverse noi la medicament la pacienții cu ciroză hepatică decompensată și/sau la pacienții post-transplant cărora li s-a administrat ledipasvir/sofosbuvir cu ribavirină. Deși evenimentele adverse, inclusiv evenimente adverse grave, au apărut mai frecvent în acest studiu comparativ cu studiile care au exclus pacienții cu boală hepatică decompensată și/sau pacienții post-transplant hepatic, evenimentele adverse observate au fost cele anticipate să apară ca sechele clinice ale bolii hepatice avansate și/sau ale transplantului sau au fost în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al ribavirinei (vezi pct. 5.1 pentru detalii privind acest studiu).

La 39% și, respectiv, 13% dintre pacienții tratați cu ledipasvir/sofosbuvir împreună cu ribavirină au apărut scăderi ale hemoglobinei la valori  $< 10$  g/dl și, respectiv,  $< 8,5$  g/dl în cursul tratamentului. Administrarea de ribavirină a fost întreruptă la 15% dintre pacienți.

La 7% dintre pacienții cu transplant hepatic au fost modificate medicamentele imunosupresoare.

#### Pacienți cu insuficiență renală

Tratamentul cu ledipasvir/sofosbuvir a fost administrat timp de 12 săptămâni la 18 pacienți cu HCC de genotip 1 și insuficiență renală severă, în cadrul unui studiu efectuat în regim deschis (Studiul 0154). În acest set limitat de date referitoare la siguranța clinică, frecvența cu care s-au înregistrat evenimentele adverse nu a fost în mod clar crescută față de cea preconizată la pacienții cu insuficiență renală severă.

Siguranța Harvoni a fost evaluată în cadrul unui studiu necontrolat cu durată de 12 săptămâni, la care au participat 95 de pacienți cu IRST, care necesitau dializă (Studiul 4063). În acest context, expunerea la metabolitul GS-331007 al sofosbuvirului este crescută de 20 de ori, depășind nivelurile la care au fost observate reacții adverse în studiile preclinice. În acest set limitat de date referitoare la siguranța clinică, frecvența cu care s-au înregistrat evenimente adverse și decese nu a fost în mod clar crescută față de cea preconizată la pacienții cu IRST.

## Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Harvoni la copiii cu vârsta de 3 ani și peste se bazează pe datele dintr-un studiu clinic deschis, de fază 2 (Studiul 1116), în care au fost înscrși 226 de pacienți care au fost tratați cu ledipasvir/sofosbuvir timp de 12 sau 24 săptămâni sau cu ledipasvir/sofosbuvir plus ribavirină timp de 24 săptămâni. Reacțiile adverse observate au fost în conformitate cu cele observate în studiile clinice cu ledipasvir/sofosbuvir la adulți (vezi Tabelul 7).

## Descrierea reacțiilor adverse selectate

### *Aritmii cardiace*

Au fost observate cazuri de bradicardie severă și bloc la nivel cardiac atunci când Harvoni se utilizează cu amiodarona și/sau alte medicamente care scad frecvența cardiacă (vezi pct. 4.4 și 4.5).

### *Afecțiuni cutanate*

Cu frecvență necunoscută: sindromul Stevens-Johnson

## Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesiștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în Anexa V.

## **4.9 Supradozaj**

Dozele maxime documentate pentru ledipasvir și sofosbuvir au fost de 120 mg de două ori pe zi timp de 10 zile și respectiv o doză unică de 1200 mg. În studiile respective efectuate la voluntari sănătoși, nu s-au observat efecte imprevizibile la aceste valori ale dozelor, iar reacțiile adverse au fost similare din punct de vedere al frecvenței și severității cu cele raportate pentru grupurile de tratament cu placebo. Nu se cunosc efectele unor doze mai mari.

Nu există niciun antidot specific pentru supradozajul cu Harvoni. În caz de supradozaj, pacientul trebuie monitorizat pentru a decela apariția manifestărilor de toxicitate. Tratamentul supradozajului cu Harvoni constă din măsuri generale de susținere, care includ monitorizarea semnelor vitale, precum și observarea stării clinice a pacientului. Este puțin probabil ca hemodializa să poată elimina în mod semnificativ ledipasvirul, deoarece ledipasvirul se leagă extensiv de proteinele plasmatiche. Hemodializa poate elimina în mod eficient metabolitul circulant principal al sofosbuvirului, GS-331007, cu o rată de eliminare de 53%.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antivirale cu acțiune directă, codul ATC: J05AP51

#### Mecanism de acțiune

Ledipasvirul este un inhibitor al VHC, care țintește proteina NS5A a VHC, care prezintă un rol esențial atât pentru replicarea ARN-ului, cât și pentru formarea virionilor VHC. Confirmarea biochimică a inhibării NS5A de către ledipasvir nu este posibilă în prezent, deoarece NS5A nu are nicio funcție enzimatică. Studiile *in vitro* privind selecția rezistenței și rezistența încrucișată evidențiază faptul că ledipasvirul țintește NS5A ca mod de acțiune.

Sofosbuvirul este un inhibitor pan-genotopic al ARN-polimerazei NS5B, polimerază dependentă de ARN-ul VHC, care prezintă un rol esențial în replicarea virală. Sofosbuvirul este un promedicament

nucleotidic metabolizat intracelular, cu formarea analogului trifosfat al uridinei (GS-461203), activ din punct de vedere farmacologic, care poate fi încorporat în ARN VHC prin acțiunea polimerazei NS5B, unde determină întreruperea sintezei lanțului. GS-461203 (metabolitul activ al sofosbuvirului) nu este nici inhibitor al ADN- sau ARN-polimerazelor umane și nici inhibitor al ARN-polimerazei mitochondriale.

### Activitate antivirală

Valorile  $CE_{50}$  a ledipasvirului și sofosbuvirului împotriva repliconilor cu lungime completă sau chimerici care codifică secvențe NS5A și NS5B din izolatele clinice sunt detaliate în Tabelul 8. Prezența serului uman în concentrație de 40% nu a avut niciun efect asupra activității anti-VHC a sofosbuvirului, dar a determinat scăderea de 12 ori a activității anti-VHC a ledipasvirului împotriva repliconilor VHC de genotip 1.

**Tabelul 8: Activitatea ledipasvirului și sofosbuvirului împotriva repliconilor chimerici**

Genotipul repliconilor	Activitatea ledipasvirului( $CE_{50}$ , nM)		Activitatea sofosbuvirului( $CE_{50}$ , nM)	
	Repliconi stabili	Repliconi tranzitorii NS5A Mediana (interval) <sup>a</sup>	Repliconi stabili	Repliconi tranzitorii NS5B Mediana (interval) <sup>a</sup>
Genotip 1a	0,031	0,018 (0,009-0,085)	40	62 (29-128)
Genotip 1b	0,004	0,006 (0,004-0,007)	110	102 (45-170)
Genotip 2a	21-249	-	50	29 (14-81)
Genotip 2b	16-530 <sup>b</sup>	-	15 <sup>b</sup>	-
Genotip 3a	168	-	50	81 (24-181)
Genotip 4a	0,39	-	40	-
Genotip 4d	0,60	-	-	-
Genotip 5a	0,15 <sup>b</sup>	-	15 <sup>b</sup>	-
Genotip 6a	1,1 <sup>b</sup>	-	14 <sup>b</sup>	-
Genotip 6e	264 <sup>b</sup>	-	-	-

a Repliconi tranzitorii purtători ai NS5A sau NS5B din izolatele pacienților.

b Pentru testarea ledipasvirului s-au utilizat repliconi chimerici purtători ai genelor NS5A din genotipurile 2b, 5a, 6a și 6e, iar pentru testarea sofosbuvirului s-au utilizat repliconi chimerici purtători ai genelor NS5B din genotipurile 2b, 5a sau 6a.

### Rezistență

#### *În culturi de celule*

În culturi de celule, pentru genotipurile 1a și 1b s-a observat apariția repliconilor VHC prezentând sensibilitate redusă la ledipasvir. Sensibilitatea redusă la ledipasvir a fost asociată cu substituția primară Y93H la nivelul NS5A la genotipurile 1a și 1b. În plus, la repliconii de genotip 1a a apărut o substituție Q30E. Mutageneza dependentă de situs la nivelul VAR ale NS5A a evidențiat faptul că substituțiile care determină un nivel de modificare  $> 100$  și  $\leq 1000$  a sensibilității la ledipasvir sunt Q30H/R, L31I/M/V, P32L și Y93T la genotipul 1a și P58D și Y93S la genotipul 1b; iar substituțiile care determină un nivel de modificare  $> 1000$  sunt M28A/G, Q30E/G/K, H58D, Y93C/H/N/S la genotipul 1a și A92K și Y93H la genotipul 1b.

În culturi de celule, pentru multiple genotipuri, incluzând 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a și 6a, s-a observat apariția repliconilor VHC prezentând sensibilitate redusă la sofosbuvir. Sensibilitatea redusă la sofosbuvir a fost asociată cu substituția primară S282T la nivelul NS5B la toate genotipurile de repliconi examinate. Mutageneza dependentă de situs la nivelul substituției S282T în repliconi de 8 genotipuri diferite a fost asociată cu o sensibilitate la sofosbuvir de 2 până la 18 ori mai redusă și a diminuat capacitatea de replicare virală cu 89% până la 99%, comparativ cu tipul sălbatic corespunzător.

#### *În studii clinice – Adulți – Genotip 1*

Pentru o analiză coroborată privind pacienții cărora li s-a administrat ledipasvir/sofosbuvir în studiile de fază 3 (ION-3, ION-1 și ION-2), 37 pacienți (29 cu genotip 1a și 8 cu genotip 1b) au putut fi incluși

în analiza privind rezistența, întrucât au prezentat eșec virusologic sau au întrerupt precoce administrarea medicamentului de studiu și au prezentat o concentrație ARN VHC > 1000 UI/ml. După inițierea tratamentului, au fost disponibile date de secvențiere detaliată (valoarea limită pentru test 1%) privind NS5A și NS5B pentru 37/37 și respectiv 36/37 pacienți.

S-au observat variante asociate cu rezistența (VAR) ale NS5A la izolatele recoltate după inițierea tratamentului, provenite de la 29/37 pacienți (22/29 genotip 1a și 7/8 genotip 1b) la care nu s-a obținut un răspuns virusologic susținut (RVS). Din cei 29 pacienți cu genotip 1a care au îndeplinit criteriile pentru testarea rezistenței, 22/29 (76%) dintre pacienți prezentau una sau mai multe VAR ale NS5A în pozițiile K24, M28, Q30, L31, S38 și Y93 la momentul eșecului virusologic, iar la ceilalți 7/29 pacienți nu s-a detectat nicio VAR a NS5A la momentul eșecului virusologic. Variantele cele mai frecvente au fost Q30R, Y93H și L31M. Din cei 8 pacienți cu genotip 1b care au îndeplinit criteriile pentru testarea rezistenței, 7/8 (88%) prezentau una sau mai multe VAR ale NS5A în pozițiile L31 și Y93 la momentul eșecului virusologic, iar 1/8 pacienți nu prezentat nicio VAR a NS5A la momentul eșecului virusologic. Varianta cea mai frecventă a fost Y93H. Din cei 8 pacienți care nu prezentau nicio VAR a NS5A la momentul eșecului virusologic, 7 pacienți au fost tratați timp de 8 săptămâni (n = 3 cu ledipasvir/sofosbuvir; n = 4 cu ledipasvir/sofosbuvir + ribavirină) și 1 pacient a fost tratat cu ledipasvir/sofosbuvir timp de 12 săptămâni. În analizele fenotipice, izolatele recoltate după inițierea tratamentului de la pacienții care prezentau VAR ale NS5A la momentul eșecului virusologic au prezentat o valoare de 20 până la cel puțin 243 ori mai mare (cea mai mare doză testată) de sensibilitate redusă la ledipasvir. Mutageneza dependentă de situs la nivelul substituției Y93H în repliconi de genotip 1a și 1b, precum și substituția Q30R și L31M la genotipul 1a a fost asociată cu niveluri crescute de sensibilitate redusă la ledipasvir (nivelul de modificare a CE<sub>50</sub> variind între valori de 544 ori până la 1677 ori mai mari).

În rândul pacienților post-transplant cu boală hepatică compensată sau al pacienților cu boală hepatică decompensată pre- sau post-transplant (studiile SOLAR-1 și SOLAR-2), recăderea a fost asociată cu detectarea unuia sau mai multora dintre următoarele VAR ale NS5A: K24R, M28T, Q30R/H/K, L31V, H58D și Y93H/C la 12/14 pacienți cu genotipul 1a, și L31M, Y93H/N la 6/6 pacienți cu genotipul 1b.

Substituția E237G a NS5B a fost detectată la 3 pacienți (1 cu genotipul 1b și 2 cu genotipul 1a) în studiile de fază 3 (ION-3, ION-1 și ION-2) și la 3 pacienți cu infecție cu genotipul 1a în studiile SOLAR-1 și SOLAR-2 la momentul recăderii. Substituția E237G a prezentat o reducere de 1,3 ori a susceptibilității la sofosbuvir în testul cu repliconi ai genotipului 1a. Semnificația clinică a acestei substituții nu este cunoscută în prezent.

Substituția S282T a NS5B, asociată cu rezistența la sofosbuvir nu a fost detectată la niciun izolat asociat cu eșecul virusologic din studiile de fază 3. Cu toate acestea, a fost detectată substituția S282T a NS5B asociată cu substituțiile L31M, Y93H și Q30L ale NS5A la un pacient, la momentul eșecului virusologic, după tratamentul cu ledipasvir/sofosbuvir cu durată de 8 săptămâni în cadrul unui studiu de fază 2, (LONESTAR). Acest pacient a fost re-tratat ulterior cu ledipasvir/sofosbuvir + ribavirină timp de 24 săptămâni și s-a obținut RVS după repetarea tratamentului.

În studiul SIRIUS (vezi pct. „Eficacitate și siguranță clinică” de mai jos) 5 pacienți cu infecție cu genotip 1 au prezentat recădere după tratamentul cu ledipasvir/sofosbuvir, cu sau fără ribavirină. VAR ale NS5A au fost observate la momentul recăderii la 5/5 pacienți (pentru genotipul 1a: Q30R/H + L31M/V [n = 1] și Q30R [n = 1]; pentru genotipul 1b: Y93H [n = 3]).

#### *În studii clinice – Adulți – Genotip 2, 3, 4, 5 și 6*

VAR ale NS5A: Niciun pacient cu infecție cu genotip 2 nu a prezentat recădere în studiul clinic și, prin urmare, nu există date cu privire la VAR ale NS5A la momentul eșecului virusologic.

La pacienții cu infecție cu genotip 3 care au prezentat eșec virusologic, apariția VAR ale NS5A (inclusiv înmulțirea VAR prezente inițial) nu a fost în general detectată la momentul eșecului virusologic (n = 17).

În cazul infecției cu genotip 4, 5 și 6, a fost evaluat numai un număr scăzut de pacienți (un total de 5 pacienți cu eșec virusologic). Substituția Y93C a NS5A a apărut la nivelul VHC (genotip 4) la 1 pacient, iar VAR ale NS5A prezente inițial au fost observate la momentul eșecului virusologic la toți pacienții. În cadrul studiului SOLAR-2, un pacient cu genotipul 4d a manifestat substituție E237G a NS5B la momentul recăderii. Semnificația clinică a acestei substituții nu este cunoscută în prezent.

VAR ale NS5B: Substituția S282T a NS5B a apărut la nivelul VHC la 1/17 pacienți cu VHC de genotip 3 prezentând eșec virusologic și la nivelul VHC la 1/3, 1/1 și, respectiv, 1/1 pacienți cu VHC de genotip 4, 5 și 6 prezentând eșec virusologic.

#### Efectul variantelor VHC inițiale asociate cu rezistența, asupra rezultatelor tratamentului

##### *Adulți – Genotip 1*

S-au efectuat analize pentru explorarea asocierii dintre VAR inițiale preexistente ale NS5A și rezultatele tratamentului. În cadrul analizei datelor coroborate din studiile de fază 3, 16% dintre pacienți prezentau VAR ale NS5A identificate prin secvențiere populațională sau secvențiere detaliată, indiferent de subtip. VAR inițiale ale NS5A au fost suprareprezentate la pacienții cu recădere în studiile de fază 3 (vezi „Eficacitate și siguranță clinică”).

În urma tratamentului de 12 săptămâni cu ledipasvir/sofosbuvir (fără ribavirină) la pacienții tratați anterior (grupul 1 din studiul ION-2), s-a obținut RVS la 4/4 pacienți cu VAR inițiale ale NS5A care determină un nivel de modificare la ledipasvir  $\leq 100$ . Pentru același grup de tratament, pacienții cu VAR inițiale ale NS5A care determină un nivel de modificare  $> 100$ , au apărut recăderi la 4/13 (31%), comparativ cu 3/95 (3%) la cei fără nicio VAR inițială sau VAR care determină un nivel de modificare  $\leq 100$ .

În urma tratamentului de 12 săptămâni cu ledipasvir/sofosbuvir și cu ribavirină la pacienții cu ciroză hepatică compensată, tratați anterior (SIRIUS, n = 77), s-a obținut RVS12 la 8/8 pacienți cu VAR inițiale ale NS5A care determină o scădere a sensibilității la ledipasvir  $> 100$  de ori.

În rândul pacienților post-transplant cu boală hepatică compensată (studiile SOLAR-1 și SOLAR-2), nu a apărut nicio recădere la pacienții cu VAR inițiale ale NS5A (n = 23) după 12 săptămâni de tratament cu ledipasvir/sofosbuvir + ribavirină. În rândul pacienților cu boală hepatică decompensată (pre- și post-transplant), 4/16 (25%) pacienți cu VAR ale NS5A conferind o rezistență de  $> 100$  ori au înregistrat recădere după 12 săptămâni de tratament cu ledipasvir/sofosbuvir + ribavirină comparativ cu 7/120 (6%) dintre aceia care nu aveau deloc VAR inițiale ale NS5A sau VAR care confereau modificare multiplă  $\leq 100$ .

Grupul de VAR ale NS5A care determină modificarea  $> 100$  ori și care a fost observat la pacienți a fost format din substituțiile următoare ale genotipului 1a (M28A, Q30H/R/E, L31M/V/I, H58D, Y93H/N/C) sau ale genotipului 1b (Y93H). Proporția acestor VAR inițiale ale NS5A observată la secvențierea detaliată a variat de la foarte scăzută (valoare limită pentru test = 1%) la crescută (partea principală a grupei de probe plasmatice).

Substituția S282T, asociată cu rezistența la sofosbuvir, nu a fost detectată în secvența NS5B inițială a niciunui pacient în studiile de fază 3 prin secvențiere populațională sau secvențiere detaliată. S-a obținut RVS la toți cei 24 pacienți (n = 20 cu L159F+C316N; n = 1 cu L159F și n = 3 cu N142T) care prezentau variante inițiale asociate cu rezistența la inhibitorii nucleozidici ai NS5B.

##### *Adulți – Genotip 2, 3, 4, 5 și 6*

Din cauza numărului scăzut de pacienți din studii, impactul VAR inițiale ale NS5A asupra rezultatului tratamentului la pacienții cu HCC cu VHC de genotip 2, 3, 4, 5 sau 6 nu a fost complet evaluat. Nu s-au observat diferențe majore privind rezultatele în funcție de prezența sau absența VAR inițiale ale NS5A.

## Copii și adolescenți

Prezența de NS5A înainte de tratament și/sau VAR ale NS5B nu au afectat rezultatul tratamentului, deoarece toți subiecții cu VAR înainte de tratament au obținut RVS12 și RVS24. Un subiect în vârstă de 8 ani infectat cu VHC de genotip 1a care nu a reușit să obțină RVS12 nu avut niciun VAR inhibitor de nucleozidic al NS5A sau NS5B la momentul inițial al studiului și Y93H VAR NS5A emergent la momentul recăderii.

## Rezistența încrucișată

Ledipasvirul a fost în totalitate activ împotriva substituției S282T a NS5B asociată cu rezistența la sofosbuvir și toate substituțiile la nivelul NS5A asociate cu rezistența ledipasvir și-au menținut sensibilitatea completă la sofosbuvir. Atât sofosbuvirul, cât și ledipasvirul au fost în totalitate activi împotriva substituțiilor asociate cu rezistența la alte clase de medicamente antivirale cu acțiune directă, cu mecanisme de acțiune diferite, cum sunt inhibitorii non-nucleozidici ai NS5B și inhibitorii proteazei NS3. Substituțiile NS5A care conferă rezistență la ledipasvir pot reduce activitatea antivirală a altor inhibitori ai NS5A.

## Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea tratamentului cu ledipasvir [LDV]/sofosbuvir [SOF] a fost evaluată în trei studii de fază 3, în regim deschis, cu date disponibile pentru un total de 1950 pacienți cu HCC cu VHC de genotip 1. Cele trei studii de fază 3 au inclus un studiu efectuat la pacienți care nu prezentau ciroză hepatică, netratați anterior (ION-3), un studiu efectuat la pacienți cirolici și care nu prezentau ciroză hepatică, netratați anterior (ION-1) și un studiu efectuat la pacienți cirolici și care nu prezentau ciroză hepatică, la care tratamentul anterior cu o schemă pe bază de interferon, inclusiv scheme conținând un inhibitor al proteazei VHC, a înregistrat un eșec (ION-2). Pacienții din aceste studii aveau boală hepatică compensată. Toate cele trei studii de fază 3 au evaluat eficacitatea ledipasvirului/sofosbuvirului cu sau fără ribavirină.

Durata tratamentului a fost fixă în fiecare studiu. Concentrațiile plasmatice de ARN VHC au fost măsurate în studiile clinice utilizând testul VHC COBAS TaqMan (versiunea 2.0), indicat a se utiliza împreună cu sistemul „High Pure System”. Testul a avut o limită inferioară de cuantificare (LIC) de 25 UI/ml. RVS a reprezentat criteriul final principal de evaluare pentru determinarea ratei de vindecare a infecției cu VHC; răspunsul a fost definit ca atingerea unei valori a ARN VHC mai mică decât LIC la 12 săptămâni după încetarea tratamentului.

### *Adulți netratați anterior, fără ciroză hepatică – ION-3 (studiul 0108) – Genotip 1*

ION-3 a evaluat tratamentul timp de 8 săptămâni cu ledipasvir/sofosbuvir cu sau fără ribavirină și tratamentul timp de 12 săptămâni cu ledipasvir/sofosbuvir la pacienți care nu prezentau ciroză hepatică, netratați anterior, cu HCC cu VHC de genotip 1. Pacienții au fost randomizați într-un raport de 1:1:1 într-unul dintre cele trei grupuri de tratament și stratificați în funcție de genotipul VHC (genotip 1a comparativ cu 1b).

**Tabelul 9: Caracteristicile demografice și de la momentul inițial în studiul ION-3**

Distribuția pacienților	LDV/SOF 8 săptămâni (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 săptămâni (n = 216)	LDV/SOF 12 săptămâni (n = 216)	TOTAL (n = 647)
Vârsta (ani): mediana (interval)	53 (22-75)	51 (21-71)	53 (20-71)	52 (20-75)
Sexul masculin	60% (130)	54% (117)	59% (128)	58% (375)
Rasa: Neagră/ Afroamericană	21% (45)	17% (36)	19% (42)	19% (123)
Albă	76% (164)	81% (176)	77% (167)	78% (507)
Genotip 1a	80% (171)	80% (172)	80% (172)	80% (515) <sup>a</sup>
Genotip IL28CC	26% (56)	28% (60)	26% (56)	27% (172)



Distribuția pacienților	LDV/SOF 8 săptămâni (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 săptămâni (n = 216)	LDV/SOF 12 săptămâni (n = 216)	TOTAL (n = 647)
<i>Scor Metavir determinat prin FibroTest<sup>b</sup></i>				
F0-F1	33% (72)	38% (81)	33% (72)	35% (225)
F2	30% (65)	28% (61)	30% (65)	30% (191)
F3-F4	36% (77)	33% (71)	37% (79)	35% (227)
Neinterpretabil	< 1% (1)	1% (3)	0% (0)	< 1% (4)

a Un pacient din grupul de tratament cu LDV/SOF timp de 8 săptămâni nu avea un subtip confirmat al genotipului 1.

b Rezultatele non-absente la FibroTest au fost distribuite pe scoruri Metavir conform următoarelor: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

**Tabelul 10: Ratele de răspuns în studiul ION-3**

	LDV/SOF 8 săptămâni (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 săptămâni (n = 216)	LDV/SOF 12 săptămâni (n = 216)
RVS	94% (202/215)	93% (201/216)	96% (208/216)
<i>Rezultate pentru pacienții fără RVS</i>			
Eșec virusologic sub tratament	0/215	0/216	0/216
Recădere <sup>a</sup>	5% (11/215)	4% (9/214)	1% (3/216)
Altele <sup>b</sup>	< 1% (2/215)	3% (6/216)	2% (5/216)
<i>Genotip</i>			
Genotip 1a	93% (159/171)	92% (159/172)	96% (165/172)
Genotip 1b	98% (42/43)	95% (42/44)	98% (43/44)

a Pentru calcularea procentului de pacienți cu recădere a fost luat în considerare numărul de pacienți cu o valoare a ARN VHC < LIC la ultima evaluare sub tratament.

b Categoria „Altele” include pacienții la care nu s-a obținut un RVS și care nu au îndeplinit criteriile pentru categoria „eșec virusologic” (de exemplu pierduți din urmărire).

Tratamentul timp de 8 săptămâni cu ledipasvir/sofosbuvir fără ribavirină a demonstrat non-inferioritate față de tratamentul de 8 săptămâni cu ledipasvir/sofosbuvir cu ribavirină (diferența între tratamente 0,9%; interval de încredere 95%: -3,9% până la 5,7%) și tratamentul timp de 12 săptămâni cu ledipasvir/sofosbuvir (diferența între tratamente -2,3%; interval de încredere 97,5%: -7,2% până la 3,6%). În rândul pacienților cu o valoare inițială a ARN VHC < 6 milioane UI/ml, RVS a fost de 97% (119/123) pentru tratamentul timp de 8 săptămâni cu ledipasvir/sofosbuvir și 96% (126/131) pentru tratamentul timp de 12 săptămâni cu ledipasvir/sofosbuvir.

**Tabelul 11: Ratele de recădere în funcție de caracteristicile de la momentul inițial în studiul ION-3, grupa de pacienți cu eșec virusologic\***

	LDV/SOF 8 săptămâni (n = 213)	LDV/SOF+RBV 8 săptămâni (n = 210)	LDV/SOF 12 săptămâni (n = 211)
<i>Sex</i>			
Masculin	8% (10/129)	7% (8/114)	2% (3/127)
Feminin	1% (1/84)	1% (1/96)	0% (0/84)
<i>Genotip IL28</i>			
CC	4% (2/56)	0% (0/57)	0% (0/54)
Non-CC	6% (9/157)	6% (9/153)	2% (3/157)
<i>Valoarea inițială a ARN VHC<sup>a</sup></i>			
Valoarea ARN VHC < 6 milioane UI/ml	2% (2/121)	2% (3/136)	2% (2/128)
Valoarea ARN VHC ≥ 6 milioane UI/ml	10% (9/92)	8% (6/74)	1% (1/83)

\* Pacienții pierduți din urmărire sau care și-au retras consimțământul au fost excluși.

a Valorile ARN VHC au fost determinate prin testul TaqMan Roche, valoarea ARN VHC pentru un pacient poate varia de la o vizită la alta.

*Adulți netratați anterior, cu sau fără ciroză hepatică – ION-1 (studiul 0102) – Genotip 1*

ION-1 a fost un studiu randomizat, în regim deschis, care a evaluat tratamentul timp de 12 și 24 săptămâni cu ledipasvir/sofosbuvir cu sau fără ribavirină la 865 pacienți netratați anterior, cu HCC

cu VHC de genotip 1, incluzându-i pe cei cu ciroză hepatică (randomizați în raport de 1:1:1:1). Randomizarea a fost stratificată în funcție de prezența sau absența cirozei și genotipul VHC (1a comparativ cu 1b).

**Tabelul 12: Caracteristicile demografice și de la momentul inițial în studiul ION-1**

Distribuția pacienților	LDV/SOF 12 săptămâni (n = 214)	LDV/SOF+ RBV 12 săptămâni (n = 217)	LDV/SOF 24 săptămâni (n = 217)	LDV/SOF+ RBV 24 săptămâni (n = 217)	TOTAL (n = 865)
Vârsta (ani): mediana (interval)	52 (18-75)	52 (18-78)	53 (22-80)	53 (24-77)	52 (18-80)
Sexul masculin	59% (127)	59% (128)	64% (139)	55% (119)	59% (513)
Rasa: Neagră/ Afroamericană	11% (24)	12% (26)	15% (32)	12% (26)	12% (108)
Albă	87% (187)	87% (188)	82% (177)	84% (183)	85% (735)
Genotip 1a <sup>a</sup>	68% (145)	68% (148)	67% (146)	66% (143)	67% (582)
Genotip IL28CC	26% (55)	35% (76)	24% (52)	34% (73)	30% (256)
<i>Scor Metavir determinat prin FibroTest<sup>b</sup></i>					
F0-F1	27% (57)	26% (56)	29% (62)	30% (66)	28% (241)
F2	26% (56)	25% (55)	22% (47)	28% (60)	25% (218)
F3-F4	47% (100)	48% (104)	49% (107)	42% (91)	46% (402)
Neinterpretabil	< 1% (1)	1% (2)	< 1% (1)	0% (0)	< 1% (4)

- a Doi pacienți din grupul de tratament cu LDV/SOF timp de 12 săptămâni, un pacient din grupul de tratament cu LDV/SOF+RBV timp de 12 săptămâni, doi pacienți din grupul de tratament cu LDV/SOF timp de 24 săptămâni și doi pacienți din grupul de tratament cu LDV/SOF+RBV timp de 24 săptămâni nu aveau un subtip confirmat al genotipului 1.
- b Rezultatele non-absente la FibroTest au fost distribuite pe scoruri Metavir conform următoarelor: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

**Tabelul 13: Ratele de răspuns în studiul ION-1**

	LDV/SOF 12 săptămâni (n = 214)	LDV/SOF+RBV 12 săptămâni (n = 217)	LDV/SOF 24 săptămâni (n = 217)	LDV/SOF+RBV 24 săptămâni (n = 217)
RVS	99% (210/213)	97% (211/217)	98% (213/217)	99% (215/217)
<i>Rezultate pentru pacienții fără RVS</i>				
Eșec virusologic sub tratament	0/213 <sup>a</sup>	0/217	< 1% (1/217)	0/216
Recădere <sup>b</sup>	< 1% (1/212)	0/217	< 1% (1/215)	0/216
Altele <sup>c</sup>	< 1% (2/213)	3% (6/217)	< 1% (2/217)	< 1% (2/217)
<i>Ratele de RVS pentru subgrupurile selectate</i>				
<i>Genotip</i>				
Genotip 1a	98% (142/145)	97% (143/148)	99% (144/146)	99% (141/143)
Genotip 1b	100% (67/67)	99% (67/68)	97% (67/69)	100% (72/72)
<i>Ciroză hepatică<sup>d</sup></i>				
Nu	99% (176/177)	97% (177/183)	98% (181/184)	99% (178/180)
Da	94% (32/34)	100% (33/33)	97% (32/33)	100% (36/36)

- a Un pacient a fost exclus din grupul de tratament cu LDV/SOF timp de 12 săptămâni și un pacient a fost exclus din grupul de tratament cu LDV/SOF+RBV timp de 24 săptămâni, deoarece ambii pacienți prezentau infecție cu HCC de genotip 4.
- b Pentru calcularea procentului de pacienți cu recădere a fost luat în considerare numărul de pacienți cu o valoare a ARN VHC < LIC la ultima evaluare sub tratament.
- c Categoria „Altele” include pacienții la care nu s-a obținut un RVS și care nu au îndeplinit criteriile pentru categoria „eșec virusologic” (de exemplu pierduți din urmărire).
- d Pacienții cu status al cirozei absent au fost excluși din această analiză de subgrup.

#### *Adulți tratați anterior, cu sau fără ciroză hepatică – ION 2 (studiul 0109) – Genotip 1*

ION-2 a fost un studiu randomizat, în regim deschis, care a evaluat tratamentul de 12 și 24 săptămâni cu ledipasvir/sofosbuvir cu sau fără ribavirină (randomizați în raport de 1:1:1:1) la pacienți cu infecție cu VHC de genotip 1, cu sau fără ciroză hepatică, la care tratamentul anterior cu o schemă pe bază de interferon, inclusiv scheme conținând un inhibitor al proteazei VHC, a înregistrat un eșec.

Randomizarea a fost stratificată în funcție de prezența sau absența cirozei, genotipul VHC (1a

comparativ cu 1b) și răspunsul la tratamentul anterior pentru VHC (recădere/suprainfecție comparativ cu absența răspunsului).

**Tabelul 14: Caracteristici demografice și de la momentul inițial în studiul ION-2**

Distribuția pacienților	LDV/SOF 12 săptămâni (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 12 săptămâni (n = 111)	LDV/SOF 24 săptămâni (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 24 săptămâni (n = 111)	TOTAL (n = 440)
Vârsta (ani): mediana (interval)	56 (24-67)	57 (27-75)	56 (25-68)	55 (28-70)	56 (24-75)
Sexul masculin	68% (74)	64% (71)	68% (74)	61% (68)	65% (287)
Rasa: Neagră/ Afroamericană	22% (24)	14% (16)	16% (17)	18% (20)	18% (77)
Albă	77% (84)	85% (94)	83% (91)	80% (89)	81% (358)
Genotip 1a	79% (86)	79% (88)	78% (85)	79% (88)	79% (347)
<i>Tratament anterior pentru VHC</i>					
PEG-IFN+RBV	39% (43)	42% (47)	53% (58)	53% (59)	47% (207) <sup>a</sup>
Inhibitor al proteazei VHC + PEG-IFN+RBV	61% (66)	58% (64)	46% (50)	46% (51)	53% (231) <sup>a</sup>
Genotip IL28CC	9% (10)	10% (11)	14% (16)	16% (18)	13% (55)
<i>Scor Metavir determinat prin FibroTest<sup>b</sup></i>					
F0-F1	14% (15)	10% (11)	12% (13)	16% (18)	13% (57)
F2	28% (31)	26% (29)	28% (31)	30% (33)	28% (124)
F3-F4	58% (63)	64% (71)	58% (63)	54% (60)	58% (257)
Neinterpretabil	0% (0)	0% (0)	2% (2)	0% (0)	< 1% (2)

a La un pacient din grupul de tratament cu LDV/SOF timp de 24 săptămâni și un pacient din grupul de tratament cu LDV/SOF+RBV timp de 24 săptămâni tratamentul anterior cu o schemă pe bază de interferon non-pegilat a înregistrat un eșec.

b Rezultatele non-absente la FibroTest au fost distribuite pe scoruri Metavir conform următoarelor: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

**Tabelul 15: Ratele de răspuns în studiul ION-2**

	LDV/SOF 12 săptămâni (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 săptămâni (n = 111)	LDV/SOF 24 săptămâni (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 săptămâni (n = 111)
RVS	94% (102/109)	96% (107/111)	99% (108/109)	99% (110/111)
<i>Rezultate pentru pacienții fără RVS</i>				
Eșec virusologic sub tratament	0/109	0/111	0/109	< 1% (1/111)
Recădere <sup>a</sup>	6% (7/108)	4% (4/111)	0/109	0/110
Altele <sup>b</sup>	0/109	0/111	< 1% (1/109)	0/111
<i>Ratele de RVS pentru subgrupurile selectate</i>				
<i>Genotip</i>				
Genotip 1a	95% (82/86)	95% (84/88)	99% (84/85)	99% (87/88)
Genotip 1b	87% (20/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)
<i>Ciroză hepatică</i>				
Nu	95% (83/87)	100% (88/88) <sup>c</sup>	99% (85/86) <sup>c</sup>	99% (88/89)
Da <sup>d</sup>	86% (19/22)	82% (18/22)	100% (22/22)	100% (22/22)
<i>Tratament anterior pentru VHC</i>				
PEG-IFN+RBV	93% (40/43)	96% (45/47)	100% (58/58)	98% (58/59)
Inhibitor al proteazei VHC + PEG-IFN+RBV	94% (62/66)	97% (62/64)	98% (49/50)	100% (51/51)

a Pentru calcularea procentului de pacienți cu recădere a fost luat în considerare numărul de pacienți cu o valoare a ARN VHC < LIC la ultima evaluare sub tratament.

b Categoria „Altele” include pacienții la care nu s-a obținut un RVS și care nu au îndeplinit criteriile pentru categoria „eșec virusologic” (de exemplu pierduți din urmărire).

c Pacienții cu status al cirozei absent au fost excluși din această analiză de subgrup.

d Scor Metavir = 4 sau scor Ishak  $\geq 5$  în funcție de biopsia hepatică sau scor FibroTest > 0,75 și (APRI) > 2.

Tabelul 16 prezintă ratele de recădere în cazul schemelor de tratament timp de 12 săptămâni (cu sau fără ribavirină) pentru subgrupurile selectate (vezi și pct. anterior „Efectul variantelor VHC inițiale asociate cu rezistența, asupra rezultatelor tratamentului”). La pacienții care nu prezentau ciroză hepatică, recăderile au apărut numai în prezența VAR inițiale ale NS5A și în timpul terapiei cu ledipasvir/sofosbuvir fără ribavirină. La pacienții cirofici, recăderile au apărut în cazul ambelor scheme, precum și în absența și în prezența VAR inițiale ale NS5A.

**Tabelul 16: Ratele de recădere pentru subgrupurile selectate, în studiul ION-2**

	<b>LDV/SOF 12 săptămâni (n = 109)</b>	<b>LDV/SOF+RBV 12 săptămâni (n = 111)</b>	<b>LDV/SOF 24 săptămâni (n = 109)</b>	<b>LDV/SOF+RBV 24 săptămâni (n = 111)</b>
Număr de pacienți care au răspuns la tratament, la sfârșitul tratamentului	108	111	109	110
<i>Ciroză hepatică</i>				
Nu	5% (4/86) <sup>a</sup>	0% (0/88) <sup>b</sup>	0% (0/86) <sup>b</sup>	0% (0/88)
Da	14% (3/22)	18% (4/22)	0% (0/22)	0% (0/22)
<i>Prezența substituțiilor NS5A asociate cu rezistența la momentul inițial<sup>c</sup></i>				
Nu	3% (3/91) <sup>d</sup>	2% (2/94)	0% (0/96)	0% (0/95) <sup>f</sup>
Da	24% (4/17) <sup>e</sup>	12% (2/17)	0% (0/13)	0% (0/14)

a Acești 4 pacienți care nu prezentau ciroză hepatică cu recădere prezentau toți la momentul inițial polimorfisme ale NS5A asociate cu rezistența.

b Pacienții cu status al cirozei absent au fost excluși din această analiză de subgrup.

c Analiza (prin secvențiere detaliată) a inclus polimorfismele NS5A asociate cu rezistența care determinau o modificare > 2,5 ori a EC<sub>50</sub> (K24G/N/R, M28A/G/T, Q30E/G/H/L/K/R/T, L31I/F/M/V, P32L, S38F, H58D, A92K/T și Y93C/F/H/N/S pentru infecția cu VHC de genotip 1a și L31I/F/M/V, P32L, P58D, A92K și Y93C/H/N/S pentru infecția cu VHC de genotip 1b).

d 3/3 dintre acești pacienți aveau ciroză hepatică.

e 0/4 dintre acești pacienți aveau ciroză hepatică.

f Pentru un pacient la care s-a obținut o viremie < LIC la sfârșitul tratamentului nu existau date de la momentul inițial pentru NS5A și a fost exclus din analiză.

#### *Adulți cu ciroză hepatică tratați anterior – SIRIUS – Genotip 1*

SIRIUS a inclus pacienți cu ciroză hepatică compensată la care atât primul tratament cu interferon pegilat (PEG-INF) + ribavirină, cât și tratamentul ulterior cu interferon pegilat + ribavirină + un inhibitor al proteazei NS3/4A au înregistrat eșec terapeutic. Ciroza hepatică a fost determinată prin biopsie, Fibroscan (> 12,5 kPa) sau FibroTest > 0,75 și un indice al raportului AST: trombocite (APRI) > 2.

Studiul (în regim dublu-orb și placebo controlat) a evaluat 24 săptămâni de tratament cu ledipasvir/sofosbuvir (și un placebo în loc de ribavirină) comparativ cu 12 săptămâni de tratament cu ledipasvir/sofosbuvir și ribavirină. Pacienților din al doilea grup de tratament li s-a administrat placebo (în loc de ledipasvir/sofosbuvir și de ribavirină) în primele 12 săptămâni, urmat de tratamentul activ, în regim dublu-orb, în următoarele 12 săptămâni. Pacienții au fost stratificați în funcție de genotipul VHC (1a comparativ cu 1b) și de răspunsul la tratamentul anterior (dacă s-a obținut ARN VHC < LIC).

Caracteristicile demografice și de la momentul inițial au fost similare în cele două grupuri de tratament. Valoarea mediană a vârstei a fost de 56 ani (interval: 23 până la 77); 74% dintre pacienți erau bărbați; 97% aparțineau rasei albe; 63% prezentau infecție cu VHC de genotip 1a; 94% prezentau alele non-CC (CT sau TT) pentru gena IL28B.

Unul dintre cei 155 pacienți înrolați a întrerupt tratamentul în timp ce i se administra placebo. Dintre cei 154 pacienți rămași, un total de 149 au obținut RVS12 în cele două grupuri de tratament; 96% (74/77) dintre pacienții din grupul de tratament de 12 săptămâni cu ledipasvir/sofosbuvir și ribavirină și 97% (75/77) dintre pacienții din grupul de tratament de 24 săptămâni cu ledipasvir/sofosbuvir. Toți cei 5 pacienți care nu au obținut RVS12 au prezentat recădere, după răspunsul înregistrat la sfârșitul tratamentului (vezi pct. „Rezistența” – „În studii clinice” de mai sus).

*Adulți tratați anterior, la care tratamentul cu sofosbuvir + ribavirină ± PEG-IFN a înregistrat eșec*  
Eficacitatea ledipasvir/sofosbuvir la pacienții la care la tratamentul anterior cu sofosbuvir + ribavirină ± PEG-IFN a înregistrat un eșec este susținută de datele din două studii clinice. În studiul 1118, 44 pacienți cu infecție cu VHC de genotip 1, inclusiv 12 pacienți cirofici, la care tratamentul anterior cu sofosbuvir + ribavirină + PEG-IFN sau cu sofosbuvir + ribavirină a înregistrat eșec, au fost tratați cu ledipasvir/sofosbuvir + ribavirină timp de 12 săptămâni; RVS a fost de 100% (44/44). În studiul ION-4 au fost înrolați 13 pacienți cu infecție concomitentă cu VHC de genotip 1/HIV-1, inclusiv 1 pacient cirofic, la care tratamentul cu sofosbuvir + ribavirină a înregistrat eșec; RVS a fost de 100% (13/13) după 12 săptămâni de tratament cu ledipasvir/sofosbuvir.

#### *Adulți cu infecție concomitentă VHC/HIV – ION-4*

ION-4 a fost un studiu clinic în regim deschis care a evaluat siguranța și eficacitatea a 12 săptămâni de tratament cu ledipasvir/sofosbuvir fără ribavirină la pacienți cu HCC cu VHC de genotip 1 sau 4, netratați sau tratați anterior, și prezentând infecție concomitentă cu HIV-1. Pacienții tratați anterior au înregistrat eșec la tratamentul anterior cu PEG-IFN + ribavirină ± un inhibitor al proteazei VHC sau cu sofosbuvir + ribavirină ± PEG-IFN. Pacienții se aflau sub tratament antiretroviral stabil pentru HIV-1 care includea emtricitabină/fumarat de tenofovir disoproxil, administrate împreună cu efavirenz, rilpivirină sau raltegravir.

Valoarea mediană a vârstei a fost de 52 ani (interval: 26 până la 72); 82% dintre pacienți erau bărbați; 61% aparțineau rasei albe; 34% aparțineau rasei negre; 75% prezentau infecție cu VHC de genotip 1a; 2% prezentau infecție cu VHC de genotip 4; 76% prezentau alele non-CC (CT sau TT) pentru gena IL28B; 20% prezentau ciroză hepatică compensată. 55% dintre pacienți fuseseră tratați anterior.

**Tabelul 17: Ratele de răspuns în studiul ION-4**

	<b>LDV/SOF 12 săptămâni (n = 335)</b>
RVS	96% (321/335) <sup>a</sup>
<i>Rezultate pentru pacienții fără RVS</i>	
Eșec virusologic sub tratament	< 1% (2/335)
Recădere <sup>b</sup>	3% (10/333)
Altele <sup>c</sup>	< 1% (2/335)
<i>Ratele de RVS pentru subgrupurile selectate</i>	
Pacienți cu ciroză hepatică	94% (63/67)
Pacienți cu ciroză hepatică tratați anterior	98% (46/47)

a Au fost înrolați în studiu 8 pacienți cu infecție cu VHC de genotip 4, 8/8 obținând RVS12.

b Pentru calcularea procentului de pacienți cu recădere a fost luat în considerare numărul de pacienți cu o valoare a ARN VHC < LIC la ultima evaluare sub tratament.

c Categoria „Altele” include pacienții la care nu s-a obținut un RVS și care nu au îndeplinit criteriile pentru categoria „eșec virusologic” (de exemplu pierduți din urmărire).

#### *Adulți cu infecție concomitentă VHC/HIV – ERADICATE*

ERADICATE a fost un studiu în regim deschis, de evaluare a tratamentului timp de 12 săptămâni cu ledipasvir/sofosbuvir la 50 pacienți cu HCC de genotip 1, cu infecție concomitentă cu HIV. Toți pacienții erau netratați anterior împotriva VHC, fără ciroză hepatică, 26% (13/50) dintre pacienți erau netratați anterior cu medicamente antiretrovirale împotriva HIV, iar 74% (37/50) dintre pacienți erau tratați concomitent cu medicamente antiretrovirale împotriva HIV. La momentul analizei intermediare, 40 pacienți erau la 12 săptămâni post-tratament, iar RVS12 era de 98% (39/40).

#### *Pacienți în așteptarea transplantului hepatic și post-transplant hepatic – SOLAR-1 și SOLAR-2*

SOLAR-1 și SOLAR-2 au fost două studii clinice în regim deschis, care au evaluat tratamentul cu durată de 12 și 24 săptămâni cu ledipasvir/sofosbuvir în asociere cu ribavirină la pacienții cu infecție VHC cu genotipul 1 și 4, care au fost supuși transplantului hepatic și/sau care aveau boală hepatică decompensată. Cele două studii au fost identice din punct de vedere al protocolului studiului. Pacienții au fost înrolați într-unul dintre cele șapte grupuri pe baza statusului transplantului hepatic și severității

insuficienței hepatice (vezi Tabelul 18). Pacienții cu un scor CPT >12 au fost excluși. În cadrul fiecărui grup, pacienții au fost randomizați într-un raport de 1:1 pentru a li se administra ledipasvir/sofosbuvir + ribavirină timp de 12 sau 24 săptămâni.

Caracteristicile demografice și cele inițiale au fost echilibrate între grupurile de tratament. Dintre cei 670 de pacienți tratați, vârsta mediană a fost 59 ani (interval: 21 până la 81 ani); 77% din pacienți au fost bărbați; 91% erau albi; indicele de masă corporală mediu a fost 28 kg/m<sup>2</sup> (interval: 18 până la 49 kg/m<sup>2</sup>); 94% și 6% aveau infecție VHC cu genotipul 1 și, respectiv, 4; 78% din pacienți înregistraseră eșec cu o terapie VHC anterioară. Dintre pacienții care aveau ciroză hepatică decompensată (pre- sau post-transplant), 64% și 36% aveau clasa B și, respectiv, C conform clasificării CPT la selecție, 24% aveau un scor MELD (*Model for End-stage Liver Disease*) inițial mai mare de 15.

**Table 18: Ratele de răspuns combinate (RVS12) în studiile SOLAR-1 și SOLAR-2**

	<b>LDV/SOF+RBV 12 săptămâni (n = 307)<sup>a,b</sup></b>	<b>LDV/SOF+RBV 24 săptămâni (n = 307)<sup>a,b</sup></b>
	<b>RVS</b>	<b>RVS</b>
<b>Pre-transplant</b>		
Clasa B CPT	87% (45/52)	92% (46/50)
Clasa C CPT	88% (35/40)	83% (38/46)
<b>Post-transplant</b>		
Scor Metavir F0-F3	95% (94/99)	99% (99/100)
Clasa A CPT <sup>c</sup>	98% (55/56)	96% (51/53)
Clasa B CPT <sup>c</sup>	89% (41/46)	96% (43/45)
Clasa C CPT <sup>c</sup>	57% (4/7)	78% (7/9)
HCF	100% (7/7)	100% (4/4)

a Doisprezece pacienți care au efectuat transplant înainte de Săptămâna 12 post-tratament cu o valoare a ARN VHC < LIC la ultima evaluare înainte de transplant au fost excluși.

b Doi pacienți care nu aveau ciroză hepatică decompensată și cărora nu li s-a efectuat transplant hepatic au fost excluși din cauză că nu au întrunit criteriile de includere pentru niciunul dintre grupurile de tratament.

c CPT = Child-Pugh-Turcotte, HCF = hepatită colestatică fibrozantă. Clasa A CPT = scor CPT 5-6 (ciroză hepatică compensată), clasa B CPT = scor CPT 7-9 (ciroză hepatică decompensată); clasa C CPT = scor CPT 10-12 (ciroză hepatică decompensată).

La patruzeci de pacienți cu HCC cu genotipul 4 înrolați în studiile SOLAR-1 și SOLAR-2, RVS 12 a fost de 92% (11/12) și 100% (10/10) la pacienții post-transplant fără ciroză hepatică decompensată și de 60% (6/10) și 75% (6/8) la pacienții cu ciroză hepatică decompensată (pre- și post-transplant hepatic) tratați timp de 12 sau, respectiv, 24 săptămâni. Dintre cei 7 pacienți care nu au obținut RVS 12, 3 au înregistrat recădere, toți au avut ciroză hepatică decompensată și au fost tratați cu ledipasvir/sofosbuvir + ribavirină timp de 12 săptămâni.

Modificările scorului MELD și CPT față de momentul inițial în Săptămâna 12 post-tratament au fost analizate pentru toți pacienții cu ciroză hepatică decompensată (pre- sau post-transplant) care au obținut RVS 12 și pentru care erau disponibile date (n = 123) pentru evaluarea efectului RVS 12 asupra funcției hepatice.

*Modificări ale scorurilor MELD:* Dintre cei care au obținut RVS 12 cu 12 săptămâni de tratament cu ledipasvir/sofosbuvir + ribavirină, 57% (70/123) și 19% (23/123) au avut o îmbunătățire sau, respectiv, nicio modificare a scorului MELD față de momentul inițial în săptămâna 12 post-tratament; din 32 de pacienți al căror scor MELD era ≥15 la momentul inițial, 59% (19/32) aveau un scor MELD < 15 în săptămâna 12 post-tratament. Ameliorarea scorului MELD observată a fost determinată în mare măsură de ameliorarea valorilor bilirubinei totale.

*Modificări ale scorurilor și clasei CPT:* Dintre cei care au obținut RVS 12 cu 12 săptămâni de tratament cu ledipasvir/sofosbuvir și ribavirină, 60% (74/123) și 34% (42/123) au avut o îmbunătățire sau, respectiv, nicio modificare a scorurilor CPT față de momentul inițial în săptămâna 12 post-tratament; din 32 de pacienți care aveau ciroză hepatică de clasă C CPT la momentul inițial, 53%

(17/32) aveau ciroză hepatică de clasă B CPT în săptămâna 12 post-tratament; din cei 88 de pacienți care aveau ciroză hepatică de clasă B CPT la momentul inițial, 25% (22/88) aveau ciroză hepatică de clasă A CPT în săptămâna 12 post-tratament. Ameliorarea scorului CPT observată a fost determinată în mare măsură de ameliorarea valorilor bilirubinei totale și ale albuminei.

*Eficacitate și siguranță clinică la genotipul 2, 3, 4, 5 și 6 (vezi și pct. 4.4)*

Ledipasvir/sofosbuvir a fost evaluat pentru tratamentul infecției cu VHC de alte genotipuri decât 1 în studii mici de fază 2, prezentate mai jos.

În studiile clinice au fost înrolați pacienți cu sau fără ciroză hepatică, netratați anterior sau cu eșec al tratamentului anterior după terapia cu PEG-IFN+ribavirină +/- un inhibitor al proteazei VHC.

Pentru infecția cu genotip 2, 4, 5 și 6, tratamentul a constat din ledipasvir/sofosbuvir fără ribavirină, administrate timp de 12 săptămâni (Tabelul 19). Pentru infecția cu genotip 3, s-au administrat ledipasvir/sofosbuvir cu sau fără ribavirină, de asemenea timp de 12 săptămâni (Tabelul 20).

**Tabelul 19: Ratele de răspuns (RVS12) la ledipasvir/sofosbuvir administrate timp de 12 săptămâni la pacienți cu infecție cu VHC de genotip 2, 4, 5 și 6**

Studiu	GT	n	TA <sup>a</sup>	RVS12		Recădere <sup>b</sup>
				Global	Ciroză hepatică	
Studiul 1468 (LEPTON)	2	26	19% (5/26)	96% (25/26)	100% (2/2)	0% (0/25)
Studiul 1119	4	44	50% (22/44)	93% (41/44)	100% (10/10)	7% (3/44)
Studiul 1119	5	41	49% (20/41)	93% (38/41)	89% (8/9)	5% (2/40)
Studiul 0122 (ELECTRON-2)	6	25	0% (0/25)	96% (24/25)	100% (2/2)	4% (1/25)

a TA: numărul de pacienți tratați anterior.

b Pentru calcularea procentului de pacienți cu recădere a fost luat în considerare numărul de pacienți cu o valoare a ARN VHC < LIC la ultima evaluare sub tratament.

**Tabelul 20: Ratele de răspuns (RVS12) la pacienți cu infecție cu genotip 3 (ELECTRON-2)**

	LDV/SOF+RBV 12 săptămâni		LDV/SOF 12 săptămâni	
	RVS	Recădere <sup>a</sup>	RVS	Recădere <sup>a</sup>
<i>Netratați anterior</i>	100% (26/26)	0% (0/26)	64% (16/25)	33% (8/24)
Pacienți fără ciroză hepatică	100% (20/20)	0% (0/21)	71% (15/21)	25% (5/20)
Pacienți cu ciroză hepatică	100% (6/6)	0% (0/5)	25% (1/4)	75% (3/4)
<i>Tratați anterior</i>	82% (41/50)	16% (8/49)	NS	NS
Pacienți fără ciroză hepatică	89% (25/28)	7% (2/27)	NS	NS
Pacienți cu ciroză hepatică	73% (16/22)	27% (6/22)	NS	NS

NS: nu a fost studiat.

a Pentru calcularea procentului de pacienți cu recădere a fost luat în considerare numărul de pacienți cu o valoare a ARN VHC < LIC la ultima evaluare sub tratament.

#### *Pacienți cu insuficiență renală*

Studiul 0154 a fost un studiu clinic în regim deschis care a evaluat siguranța și eficacitatea ledipasvirului/sofosbuvirului după 12 săptămâni de tratament la 18 pacienți infectați cu VHC genotipul 1, cu insuficiență renală severă care nu necesitau dializă. La momentul inițial al studiului, doi pacienți aveau ciroză hepatică, iar media ReFG era de 24,9 ml/minut (intervalul de referință fiind între 9,0 și 39,6). RVS12 a fost obținut la 18/18 pacienți.

Studiul 4063 a fost un studiu clinic în regim deschis, cu trei brațe, care a evaluat tratamentul cu ledipasvir/sofosbuvir administrat timp de 8, 12 și 24 de săptămâni la un total de 95 de pacienți cu HCC genotipul 1 (72%), 2 (22%), 4 (2%), 5 (1%) sau 6 (2%) și IRST care necesita dializă: 45 de pacienți infectați cu VHC genotipul 1, netratați anterior, fără ciroză hepatică, au primit ledipasvir/sofosbuvir timp de 8 săptămâni; 31 de pacienți infectați cu VHC genotipul 1, tratați anterior, și pacienți infectați

cu VHC genotipul 2, 5 și 6, netratați anterior sau tratați anterior, fără ciroză hepatică, au primit ledipasvir/sofosbuvir timp de 12 săptămâni; iar 19 pacienți infectați cu VHC genotipul 1, 2 și 4, cu ciroză hepatică compensată, au primit ledipasvir/sofosbuvir timp de 24 de săptămâni. Din totalul de 95 de pacienți, la momentul inițial al studiului, 20% dintre pacienți prezentau ciroză hepatică, 22% fuseseră tratați anterior, 21% primiseră un transplant renal, 92% beneficiau de hemodializă, iar 8% primeau dializă peritoneală; durata medie a timpului de dializă a fost 11,5 ani (intervalul de referință fiind între 0,2 și 43,0 ani). Ratele RVS pentru grupele de tratament cu ledipasvir/sofosbuvir timp de 8, 12 și 24 de săptămâni au fost 93% (42/45), 100% (31/31) și, respectiv, 79% (15/19). Din cei șapte pacienți care nu au obținut RVS12, niciunul nu a prezentat eșec virusologic sau recăderea bolii.

#### *Copii și adolescenți*

Eficacitatea ledipasvir/sofosbuvir la pacienții cu vârsta de 3 ani și peste infectați cu VHC a fost evaluată în cadrul unui studiu clinic deschis, de fază 2, în care au fost înscrși 226 pacienți: 221 de pacienți cu genotip 1, 2 pacienți cu genotip 3 și 3 pacienți cu genotip 4 al HCC (Studiul 1116) (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

#### *Pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani:*

Ledipasvir/sofosbuvir a fost evaluat pe 100 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 12 și < 18 ani infectați cu VHC de genotip 1. Un total de 80 de pacienți (n=80) nu au fost tratați anterior, iar 20 de pacienți (n=20) au fost tratați anterior. Toți pacienții au fost tratați cu ledipasvir/sofosbuvir timp de 12 săptămâni.

Datele demografice și parametrii la momentul inițial au fost echilibrați la pacienții netratați și cei tratați anterior. Vârsta mediană a fost de 15 ani (intervalul: între 12 și 17 ani); 63% dintre pacienți au fost de sex feminin; 91% au fost caucazieni, 7% au fost negroizi, iar 2% au fost asiatici; 13% au fost hispanici/latinoamericani; greutatea medie a fost de 61,3 kg (intervalul: între 33,0 și 126,0 kg); 55% dintre pacienți au avut valori ale ARN VHC la momentul inițial mai mari sau egale cu 800.000 UI/ml; 81% erau diagnosticați cu infecții cu VHC de genotip 1a, iar 1 pacient netratat anterior era cunoscut cu ciroză hepatică. Majoritatea pacienților (84%) au fost infectați prin transmisie verticală.

Procentul RVS12 global a fost de 98% (98% [78/80] la pacienții netratați anterior și de 100% [20/20] la pacienții tratați anterior). Un total de 2 din 100 de pacienți (2%), ambii netratați anterior, nu au atins RVS12 (din cauza pierderii din urmărire). Niciun pacient nu a manifestat eșec virusologic.

#### *Pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și < 12 ani:*

Ledipasvir/sofosbuvir a fost evaluat pe 92 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 6 și < 12 ani infectați cu VHC de genotip 1, 3 sau 4. Un total de 72 de pacienți (78%) nu au fost tratați anterior, iar 20 de pacienți (22%) au fost tratați anterior. Optzeci și nouă dintre pacienți (87 de pacienți infectați cu VHC de genotip 1 și 2 pacienți infectați cu VHC de genotip 4) au fost tratați cu ledipasvir/sofosbuvir timp de 12 săptămâni, 1 pacient infectat cu VHC de genotip 1 și ciroză hepatică, care a fost tratat anterior, a fost tratat cu ledipasvir/sofosbuvir timp de 24 de săptămâni și 2 pacienți infectați cu VHC de genotip 3, care au fost tratați anterior, au fost tratați cu ledipasvir/sofosbuvir plus ribavirină timp de 24 de săptămâni. Vârsta mediană a fost de 9 ani (intervalul: între 6 și 11 ani); 59% dintre pacienți au fost de sex masculin; 79% au fost caucazieni, 8% au fost de rasă neagră, iar 5% au fost asiatici; 10% au fost hispanici/latinoamericani; greutatea medie a fost de 32,8 kg (intervalul: între 17,5 și 76,4 kg); 59% dintre pacienți au avut valori ale ARN VHC la momentul inițial mai mari sau egale cu 800.000 UI/ml; 84% erau diagnosticați cu infecții cu VHC de genotip 1a, iar 2 pacienți (1 netratat anterior și 1 tratat anterior) aveau ciroză hepatică. Majoritatea pacienților (97%) au fost infectați prin transmisie verticală.

Procentul RVS global a fost de 99% (99% [88/89], 100% [1/1] și 100% [2/2] dintre pacienții tratați cu ledipasvir/sofosbuvir timp de 12 săptămâni, cu ledipasvir/sofosbuvir timp de 24 de săptămâni și, respectiv, cu ledipasvir/sofosbuvir plus ribavirină timp de 24 de săptămâni). Pacientul netratat anterior, infectat cu VHC de genotip 1 și ciroză hepatică, care a fost tratat cu Harvoni timp de 12 săptămâni, nu a obținut RVS12 și a înregistrat recădere.



*Pacienți cu vârsta cuprinsă între 3 și < 6 ani:*

Ledipasvir/sofosbuvir a fost evaluat pe 34 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 3 și < 6 ani infectați cu VHC de genotip 1 (n = 33) sau genotip 4 (n = 1). Toți pacienții au fost netratați anterior și au fost tratați cu ledipasvir/sofosbuvir timp de 12 săptămâni. Vârsta mediană a fost de 5 ani (intervalul: între 3 și 5 ani); 71% dintre pacienți au fost de sex feminin; 79% au fost caucazieni, 3% au fost de rasă neagră, iar 6% au fost asiatici; 18% au fost hispanici/latinoamericani; greutatea medie a fost de 19,2 kg (intervalul: între 10,7 și 33,6 kg); 56% dintre pacienți au avut valori ale ARN VHC la momentul inițial mai mari sau egale cu 800.000 UI/ml; 82% erau diagnosticați cu infecții cu VHC de genotip 1a; niciun pacient nu suferea de ciroză hepatică. Toți pacienții (100%) au fost infectați prin transmisie verticală.

Procentul RVS global a fost de 97% (97% [32/33]) la pacienții injectați cu VHC de genotip 1 și de 100% [1/1] la pacienții infectați cu VHC de genotip 4). Un pacient care a întrerupt tratamentul de studiu mai devreme, după cinci zile, din cauza gustului anormal a medicamentului, nu a obținut RVS.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

În urma administrării orale a ledipasvirului/sofosbuvirului la pacienți cu infecție cu VHC, concentrația plasmatică maximă mediană de ledipasvir a fost atinsă la 4,0 ore de la administrarea dozei.

Sofosbuvirul a fost absorbit rapid, iar concentrațiile plasmatice maxime mediane au fost atinse după aproximativ 1 oră de la administrarea dozei. Concentrația plasmatică maximă mediană de GS-331007 a fost atinsă la 4 ore de la administrarea dozei.

Pe baza analizei de farmacocinetică populațională la pacienți cu infecție cu VHC, media geometrică a  $ASC_{0-24}$  la starea de echilibru pentru ledipasvir (n = 2113), sofosbuvir (n = 1542) și GS-331007 (n = 2113) a fost de 7290, 1320 și respectiv 12000 ng•ore/ml.  $C_{max}$  la starea de echilibru pentru ledipasvir, sofosbuvir și GS-331007 a fost de 323, 618 și respectiv 707 ng/ml.  $ASC_{0-24}$  și  $C_{max}$  pentru sofosbuvir și GS-331007 au fost similare la subiecții adulți sănătoși și la pacienții cu infecție cu VHC. Comparativ cu subiecții sănătoși (n = 191),  $ASC_{0-24}$  și  $C_{max}$  pentru ledipasvir au fost cu 24% mai scăzute și, respectiv, cu 32% mai scăzute la pacienții cu infecție cu VHC.  $ASC$  pentru ledipasvir este proporțională cu doza în intervalul de dozare cuprins între 3 și 100 mg.  $ASC$  pentru sofosbuvir și GS-331007 sunt aproximativ proporționale cu doza, pentru dozele cuprinse între 200 mg și 400 mg.

### *Efectele alimentelor*

Comparativ cu condițiile de repaus alimentar, administrarea unei doze unice de ledipasvir/sofosbuvir cu o masă cu conținut lipidic moderat sau cu conținut lipidic ridicat a determinat creșterea  $ASC_{0-inf}$  pentru sofosbuvir de aproximativ 2 ori, dar nu a afectat semnificativ  $C_{max}$  pentru sofosbuvir.

Expunerea la GS-331007 și ledipasvir nu a fost modificată în prezența niciunui tip de masă. Harvoni poate fi administrat indiferent de consumul de alimente.

### Distributie

Ledipasvirul se leagă în proporție de > 99,8% de proteinele plasmatice umane. După administrarea unei doze unice de 90 mg de [ $^{14}C$ ]-ledipasvir la subiecți sănătoși, raportul sânge-plasmă pentru radioactivitatea [ $^{14}C$ ] a fost cuprins între 0,51 și 0,66.

Sofosbuvirul se leagă în proporție de aproximativ 61-65% de proteinele plasmatice umane, legarea fiind independentă de concentrația de medicament, pentru doze cuprinse între 1 μg/ml și 20 μg/ml. Legarea GS-331007 de proteine a fost minimă în plasma umană. După administrarea unei doze unice de 400 mg de [ $^{14}C$ ]-sofosbuvir la subiecți sănătoși, raportul sânge-plasmă pentru radioactivitatea [ $^{14}C$ ] a fost de aproximativ 0,7.

## Metabolizare

*In vitro* nu s-a observat niciun nivel detectabil de metabolizare a ledipasvirului de către enzimele umane CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 și CYP3A4. S-au observat dovezi ale metabolizării oxidative lente prin intermediul unui mecanism necunoscut. După administrarea unei doze unice de 90 mg de [<sup>14</sup>C]-ledipasvir, expunerea sistemică se datorează aproape exclusiv medicamentului sub formă nemodificată (> 98%). Ledipasvirul sub formă nemodificată reprezintă, de asemenea, categoria principală prezentă în materiile fecale.

Sofosbuvirul este metabolizat extensiv la nivel hepatic, cu formarea analogului nucleozidic trifosfat GS-461203, activ din punct de vedere farmacologic. Metabolitul activ nu este detectat. Căile de activare metabolică implică succesiv hidroliza carboxilesterului, catalizată de cathepsina A sau carboxilesteraza 1 umane, și scindarea fosforamidatului de către proteina 1 conținând triada histidinică, care se leagă de nucleotide, urmate de fosforilare pe calea de biosinteză a nucleotidelor pirimidinice. Defosforilarea determină formarea metabolitului nucleozidic GS-331007, care nu poate fi refosforilat în mod eficient și care nu are activitate anti-VHC *in vitro*. În cadrul ledipasvirului/sofosbuvirului, GS-331007 este răspunzător pentru aproximativ 85% din expunerea sistemică totală.

## Eliminare

În urma administrării unei doze unice de 90 mg de [<sup>14</sup>C]-ledipasvir administrată oral, radioactivitatea [<sup>14</sup>C] recuperată, în medie, în total, în materiile fecale și în urină a fost de 87%, cea mai mare parte a dozei radioactive fiind recuperată în materiile fecale (86%). Ledipasvirul sub formă nemodificată excretat în materiile fecale a reprezentat o medie de 70% din doza administrată, iar metabolitul oxidativ M19 a reprezentat 2,2% din doză. Aceste date sugerează că excreția biliară a ledipasvirului sub formă nemodificată reprezintă o cale majoră de eliminare, excreția renală reprezentând o cale minoră (aproximativ 1%). Timpul median de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru ledipasvir la voluntari sănătoși în urma administrării ledipasvirului/sofosbuvirului în condiții de repaus alimentar a fost de 47 ore.

În urma administrării unei doze unice de 400 mg de [<sup>14</sup>C]-sofosbuvir administrate oral, în medie peste 92% din doză a fost recuperată în total, aproximativ 80%, 14% și 2,5% fiind regăsită în urină, materii fecale și, respectiv, aer expirat. Cea mai mare parte a dozei de sofosbuvir recuperate în urină a fost sub formă de GS-331007 (78%) și 3,5% sub formă de sofosbuvir. Aceste date indică faptul că eliminarea pe cale renală reprezintă calea majoră de eliminare a GS-331007, o mare parte fiind secretată în mod activ. Timpul median de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru sofosbuvir și GS-331007 în urma administrării ledipasvirului/sofosbuvirului a fost de aproximativ 0,5 și, respectiv, 27 ore.

Nici ledipasvirul, nici sofosbuvirul nu sunt substraturi ale proteinelor transportoare de captare hepatică, transportorului de cationi organici (OCT) 1, polipeptidei transportoare de anioni organici (OATP) 1B1 sau OATP1B3. GS-331007 nu este un substrat al proteinelor transportoare renale transportorului de anioni organici (OAT) 1 sau OAT3, sau OCT2.

## Potențialul *in vitro* pentru ledipasvir/sofosbuvir de a influența alte medicamente

La concentrațiile atinse în utilizarea clinică, ledipasvirul nu este un inhibitor al transportorilor hepatici, inclusiv OATP 1B1 sau 1B3, BSEP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, al transportorului de expulzare a compușilor toxici și medicamentelor multiple (MATE) 1, al proteinei transportoare responsabile de rezistența multiplă la medicamente (MRP) 2 sau MRP4. Sofosbuvirul și GS-331007 nu sunt inhibitori ai proteinelor transportoare de medicamente gp-P, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, iar GS-331007 nu este un inhibitor al OAT1, OCT2 și MATE1.

Sofosbuvirul și GS-331007 nu sunt inhibitori sau inductori ai enzimelor CYP sau uridin-difosfat-glucuronosiltransferază (UGT) 1A1.

## Farmacocinetica la grupe speciale de pacienți

### Rasă și sex

Nu s-au identificat diferențe farmacocinetice relevante din punct de vedere clinic, dependente de rasă, pentru ledipasvir, sofosbuvir sau GS-331007. Nu s-au identificat diferențe farmacocinetice relevante din punct de vedere clinic, dependente de sex, pentru sofosbuvir sau GS-331007. Valorile ASC și  $C_{max}$  pentru ledipasvir au fost cu 77% și respectiv 58% mai mari la femei decât la bărbați; cu toate acestea, relația dintre sex și expunerile la ledipasvir nu a fost considerată relevantă din punct de vedere clinic.

### Pacienți vârstnici

Analiza de farmacocinetică populațională la pacienții cu infecție cu VHC a evidențiat faptul că vârsta nu a avut niciun efect relevant din punct de vedere clinic asupra expunerii la ledipasvir, sofosbuvir sau GS-331007, pentru vârste cuprinse între 18 și 80 ani. Studiile clinice cu ledipasvir/sofosbuvir au inclus 235 pacienți (8,6% din numărul total de pacienți) cu vârsta de 65 ani și peste.

### Insuficiență renală

Tabelul 21 prezintă în sumar efectul prezenței a diferite grade de insuficiență renală (IR) asupra expunerii la componentele Harvoni, în comparație cu subiecții cu funcție renală normală, conform precizărilor din textul de mai jos.

**Tabelul 21: Efectul prezenței a diferite grade de insuficiență renală (IR) asupra expunerii (ASC) la sofosbuvir, GS-331007 și ledipasvir, comparativ cu subiecții cu funcție renală normală**

	Subiecți neinfecțați cu VHC					Subiecți infectați cu VHC	
	IR ușoară (ReFG $\geq 50$ și $< 80$ ml/ minut/ 1,73 m <sup>2</sup> )	IR moderată (ReFG $\geq 30$ și $< 50$ ml/ minut/ 1,73 m <sup>2</sup> )	IR severă (ReFG $< 30$ ml/ minut/ 1,73 m <sup>2</sup> )	IRST care necesită dializă		IR severă (ReFG $< 30$ ml/ minut/ 1,73 m <sup>2</sup> )	IRST care necesită dializă
				Doza cu 1 oră înainte de dializă	Doza la 1 oră după dializă		
Sofosbuvir	↑de 1,6 ori	↑de 2,1 ori	↑de 2,7 ori	↑de 1,3 ori	↑de 1,6 ori	↑de ~2 ori	↑de 1,9 ori
GS-331007	↑de 1,6 ori	↑de 1,9 ori	↑de 5,5 ori	↑de $\geq 10$ ori	↑de $\geq 20$ de ori	↑de ~6 ori	↑de 23 ori
Ledipasvir	-	-	↔	-	-	-	↑de 1,6 ori

↔ indică faptul că nu s-a înregistrat nicio modificare clinic relevantă în ceea ce privește expunerea la ledipasvir.

Farmacocinetica ledipasvirului a fost studiată prin administrarea unei doze unice de 90 mg de ledipasvir la pacienți adulți neinfecțați cu VHC, cu insuficiență renală severă (ReFG  $< 30$  ml/minut pe baza Cockcroft-Gault, valoarea mediană a  $Cl_{Cr}$  [interval] 22 [17-29] ml/minut).

Farmacocinetica sofosbuvirului a fost studiată prin administrarea unei doze unice de 400 mg de sofosbuvir la pacienți adulți neinfecțați cu VHC, prezentând insuficiență renală ușoară (ReFG  $\geq 50$  și  $< 80$  ml/minut și 1,73 m<sup>2</sup>), moderată (ReFG  $\geq 30$  și  $< 50$  ml/minut și 1,73 m<sup>2</sup>) sau severă (ReFG  $< 30$  ml/minut și 1,73 m<sup>2</sup>) și la pacienți cu IRST, care necesită hemodializă, comparativ cu pacienții cu funcție renală normală (ReFG  $> 80$  ml/minut și 1,73 m<sup>2</sup>). GS-331007 este eliminat în mod eficient prin hemodializă, cu un coeficient de extracție de aproximativ 53%. În urma administrării unei doze unice de 400 mg de sofosbuvir, o ședință de hemodializă cu o durată de 4 ore a determinat eliminarea a aproximativ 18% din doza de sofosbuvir administrată.

La pacienții adulți infectați cu VHC cu insuficiență renală severă, care au fost tratați cu ledipasvir/sofosbuvir timp de 12 săptămâni (n=18), profilul farmacocinetic al ledipasvirului, sofosbuvirului și GS-331007 a fost în concordanță cu cel observat în cazul pacienților cu insuficiență renală severă neinfecțați cu VHC.

Farmacocinetica ledipasvirului, sofosbuvirului și GS-331007 a fost studiată la pacienți adulți infectați cu VHC, prezentând IRST ce necesită dializă, care au fost tratați cu ledipasvir/sofosbuvir (n=94) timp

de 8, 12 sau 24 de săptămâni, comparativ cu pacienți neafecți de insuficiență renală, în cadrul studiilor de fază 2/3 cu ledipasvir/sofosbuvir.

#### *Insuficiență hepatică*

Farmacocinetica ledipasvirului a fost studiată după administrarea unei doze unice de 90 mg ledipasvir la pacienți adulți infectați cu VHC, prezentând insuficiență hepatică severă (clasa C conform clasificării CPT). Expunerea plasmatică la ledipasvir ( $ASC_{inf}$ ) a fost similară la pacienții cu insuficiență hepatică severă și la pacienții de control cu funcție hepatică normală. Analiza farmacocinetică populațională efectuată la pacienți adulți infectați cu VHC a indicat faptul că prezența cirozei (inclusiv a cirozei decompensate) nu are niciun efect relevant din punct de vedere clinic asupra expunerii la ledipasvir.

Farmacocinetica sofosbuvirului a fost studiată după administrarea timp de 7 zile a unei doze de 400 mg sofosbuvir la pacienți adulți infectați cu VHC, prezentând insuficiență hepatică moderată și severă (clasele B și C conform clasificării CPT). Comparativ cu pacienții cu funcție hepatică normală, valorile  $ASC_{0-24}$  pentru sofosbuvir au fost cu 126% și 143% mai mari în cazul insuficienței hepatice moderate și severe, iar cele pentru GS-331007 au fost cu 18% și, respectiv, 9% mai mari. Analiza farmacocinetică populațională efectuată la pacienți infectați cu VHC a indicat faptul că prezența cirozei (inclusiv a cirozei decompensate) nu are niciun efect relevant din punct de vedere clinic asupra expunerii la sofosbuvir și GS-331007.

#### *Greutate corporală*

Greutatea corporală nu a avut un efect semnificativ asupra expunerii la sofosbuvir, conform unei analize farmacocinetice populaționale. Expunerea la ledipasvir scade pe măsură ce greutatea corporală crește, dar se consideră că efectul nu este relevant din punct de vedere clinic.

#### *Copii și adolescenți*

Expunerile la ledipasvir, sofosbuvir și GS-331007 la copiii cu vârsta de 3 ani și peste au fost similar cu cele ale adulților din cadrul studiilor de fază 2/3, cărora le-a fost administrat ledipasvir/sofosbuvir. Valorile intervalului de încredere de 90% pentru raportul mediilor geometrice, determinate prin metoda celor mai mici pătrate pentru toți parametrii PK de interes au fost cuprinse în limitele de similaritate predefinite de mai puțin de 2 ori (50% până la 200%) cu excepția ledipasvirului  $C_{tau}$  la copii și adolescenți de 12 ani și peste care a fost cu 84% mai mare (90%CI: 168% până la 203%) și nu a fost considerat relevant clinic.

Farmacocinetica ledipasvirului, sofosbuvirului și a GS-331007 nu a fost stabilită la copii cu vârsta < 3 ani (vezi pct. 4.2).

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

#### Ledipasvir

În studiile efectuate cu ledipasvir la șobolani și câini nu s-au identificat organe țintă pentru toxicitate la expuneri cu valori ale ASC de aproximativ 7 ori mai mari decât expunerea la om la doza clinică recomandată.

Ledipasvirul nu a prezentat efecte genotoxice în testele efectuate *in vitro* sau *in vivo*, care au inclus teste de mutagenitate bacteriană, teste privind apariția aberațiilor cromozomiale, efectuate cu limfocite din sângele periferic uman, și testul micronucleilor, efectuat *in vivo* la șobolani.

Ledipasvirul nu a fost carcinogen în studiile privind carcinogenitatea cu durata de 26 de săptămâni efectuate la șoarece transgenic rasH2 și la șobolan cu vârsta de 2 ani, la expuneri de până la 26 de ori mai mari la șoarece și de până la 8 ori mai mari la șobolan decât expunerea la om.

Ledipasvirul nu a avut nicio reacție adversă asupra împerecherii și fertilității. La femelele de șobolan, numărul mediu de corpi luteali și situsuri de implantare a fost ușor scăzut la expuneri maternale de 6 ori mai mari decât expunerea la om la doza clinică recomandată. La valoarea la care nu s-au observat

efecte, valoarea ASC a expunerii la ledipasvir a fost de aproximativ 7 ori și 3 ori mai mare la masculi și respectiv la femele decât expunerea la om la doza clinică recomandată.

În studiile privind toxicitatea asupra dezvoltării efectuate cu ledipasvir nu s-au observat efecte teratogene la șobolani și la iepuri.

Într-un studiu prenatal și postnatal la șobolani, la doza maternă toxică, dezvoltarea puilor de șobolan a prezentat valori medii scăzute ale greutății și ale câștigului ponderal la expunerea *in utero* (prin administrarea la femelele gestante) și în timpul alăptării (prin laptele matern) la o expunere maternă de 4 ori mai mare decât expunerea la om la doza clinică recomandată. Nu au existat efecte asupra supraviețuirii, dezvoltării fizice și comportamentale și a performanței reproductive ale puilor, la expuneri materne similare cu expunerea la om la doza clinică recomandată.

La administrarea la femelele de șobolani care alăptau, ledipasvirul a fost detectat în plasma șobolanilor hrăniți cu lapte matern, probabil din cauza excrețării ledipasvirului în lapte.

#### Evaluarea riscului de mediu (ERM)

Studiile de evaluare a riscurilor de mediu au arătat că ledipasvirul are potențialul de fi foarte persistent și foarte bioacumulativ (fPfB) în mediu (vezi pct. 6.6).

#### Sofosbuvir

În studiile privind toxicitatea după doze repetate, efectuate la șobolani și câini, dozele mari de amestec diastereoisomeric 1:1 au determinat efecte adverse hepatice (la câini) și cardiace (la șobolani) și reacții gastro-intestinale (la câini). În studiile efectuate la rozătoare, expunerea la sofosbuvir nu a putut fi determinată, probabil din cauza activității crescute a esterazei; cu toate acestea, în cazul administrării unor doze la care apar efecte adverse, expunerea la metabolitul principal GS-331007 a fost de 16 ori mai mare (la șobolani) și de 71 ori mai mare (la câini) decât expunerea clinică corespunzătoare unei doze de 400 mg sofosbuvir. În studiile privind toxicitatea cronică, nu au fost observate modificări hepatice sau cardiace la expuneri de 5 ori mai mari (la șobolani) și de 16 ori mai mari (la câini) decât expunerea clinică. În studiile privind carcinogenitatea, cu durata de 2 ani, nu au fost observate modificări hepatice sau cardiace la expuneri de 17 ori mai mari (la șoareci) și de 9 ori mai mari (la șobolani) decât expunerea clinică.

Sofosbuvirul nu a prezentat efecte genotoxice în testele efectuate *in vitro* sau *in vivo*, care au inclus teste de mutagenitate bacteriană, teste privind apariția aberațiilor cromozomiale, efectuate cu limfocite din sângele periferic uman, și testul micronucleilor, efectuat *in vivo* la șoareci.

Studiile privind carcinogenitatea, efectuate la șoareci și șobolani, nu au evidențiat existența unui efect carcinogen al sofosbuvirului, la administrarea în doze de până la 600 mg/kg și zi la șoareci și de până la 750 mg/kg și zi la șobolani. Expunerea la GS-331007 în aceste studii a fost de până la 17 ori mai mare (la șoareci) și de 9 ori mai mare (la șobolani) decât expunerea clinică corespunzătoare unei doze de 400 mg sofosbuvir.

Sofosbuvirul nu a afectat viabilitatea embrion-fetală sau fertilitatea la șobolani și nu a prezentat efecte teratogene în studiile privind dezvoltarea, efectuate la șobolani și iepuri. Nu au fost observate efecte adverse asupra comportamentului, reproducerii sau dezvoltării puilor la șobolani. În studiile la iepuri, expunerea la sofosbuvir a fost de 6 ori mai mare decât expunerea clinică preconizată. În studiile la șobolani, expunerea la sofosbuvir nu a putut fi determinată, însă valorile limită pentru expunerea la metabolitul principal identificat la om au fost de aproximativ 5 ori mai mari decât expunerea clinică corespunzătoare unei doze de 400 mg sofosbuvir.

Substanțele derivate din sofosbuvir au traversat bariera fetoplacentară, la femelele de șobolan gestante, și au fost detectați în laptele femelelor lactante de șobolan.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Nucleu granule

Copovidonă  
Lactoză monohidrat  
Celuloză microcristalină  
Croscarmeloză sodică  
Siliciu coloidal anhidru  
Stearat de magneziu

#### Film

Hipromeloză  
Dioxid de titan (E171)  
Macrogol  
Oxid galben de fier (E172)  
Oxid roșu de fier (E172)  
Copolimer de metacrilat butilat de bază  
Talc  
Siliciu coloidal anhidru

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

4 ani.

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Harvoni 33,75 ml/150 mg și 45 mg/200 mg granule drajefiate sunt furnizate în plicuri din folie de poliester/aluminiu/polietilenă, în cutii. Fiecare cutie conține 28 de plicuri.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Acest medicament poate prezenta un risc pentru mediu (vezi pct. 5.3).

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

**8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/14/958/004

EU/1/14/958/005

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: 17 noiembrie 2014

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 01 august 2019

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEXA II**

- A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I)  
PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND  
FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI  
DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA  
SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**



#### **A. FABRICANTUL(FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Gilead Sciences Ireland UC  
IDA Business & Technology Park  
Carrigtohill  
County Cork  
Irlanda

#### **B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

#### **C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare. Ulterior, deținătorul autorizației de punere pe piață depune pentru acest medicament RPAS, conform cerințelor din lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și publicată pe portalul web european privind medicamentele.

#### **D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**ANEXA III**  
**ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL**

## **A. ETICHETAREA**

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR**

**ETICHETA FLACONULUI ȘI A CUTIEI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Harvoni 90 mg/400 mg comprimate filmate  
ledipasvir/sofosbuvir

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține ledipasvir 90 mg și sofosbuvir 400 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză și galben amurg FCF (E 110). A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

28 comprimate filmate.  
84 (3 flacoane a 28) comprimate filmate.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/14/958/001 28 comprimate filmate  
EU/1/14/958/002 84 (3 flacoane a 28) comprimate filmate

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Harvoni 90 mg/400 mg comprimate filmate [Numai pe ambalajul secundar]

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC {număr}  
SN {număr}  
NN {număr}

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR**

**ETICHETA FLACONULUI ȘI A CUTIEI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Harvoni 45 mg/200 mg comprimate filmate  
ledipasvir/sofosbuvir

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare comprimat filmat conține ledipasvir 45 mg și sofosbuvir 200 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

28 comprimate filmate.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/14/958/003 28 comprimate filmate

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Harvoni 45 mg/200 mg comprimate filmate [Numai pe ambalajul secundar]

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC {număr}  
SN {număr}  
NN {număr}

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR**

**ETICHETAREA CUTIEI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Harvoni 33,75 mg/150 mg granule drajefiate în plic  
ledipasvir/sofosbuvir

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare plic de granule drajefiate conține ledipasvir 33,75 mg și sofosbuvir 150 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

28 de plicuri într-o cutie.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**



**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/14/958/004 28 de plicuri

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Harvoni 33,75 mg/150 mg granule drajefiate în plic [Numai pe ambalajul secundar]

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC {număr}  
SN {număr}  
NN {număr}

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**PLIC**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Harvoni 33,75 mg/150 mg granule drajefiate în plic  
ledipasvir/sofosbuvir  
Administrare orală

**2. MOD DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE < CODURI DE DONAȚIE ȘI DE PRODUS>**

Lot

**5. CONȚINUT DUPĂ GREUTATE, VOLUM SAU UNITATE**

**6. ALTELE**

GILEAD

**INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR ȘI AMBALAJUL PRIMAR**

**ETICHETAREA CUTIEI**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Harvoni 45 mg/200 mg granule drajefiate în plic  
ledipasvir/sofosbuvir

**2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE**

Fiecare plic de granule drajefiate conține ledipasvir 45 mg și sofosbuvir 200 mg.

**3. LISTA EXCIPIENȚILOR**

Conține lactoză. A se vedea prospectul pentru informații suplimentare.

**4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL**

28 de plicuri într-o cutie.

**5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE**

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

**6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR**

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

**7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**

**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE**

**10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**

**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

**12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

EU/1/14/958/005 28 de plicuri

**13. SERIA DE FABRICAȚIE**

Lot

**14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**

**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**

**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Harvoni 45 mg/200 mg granule drajefiate în plic [Numai pe ambalajul secundar]

**17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL**

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

**18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

PC {număr}  
SN {număr}  
NN {număr}

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI**

**PLIC**

**1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Harvoni 45 mg/200 mg granule drajefiate în plic  
ledipasvir/sofosbuvir  
Administrare orală

**2. MOD DE ADMINISTRARE**

**3. DATA DE EXPIRARE**

EXP

**4. SERIA DE FABRICAȚIE < CODURI DE DONAȚIE ȘI DE PRODUS>**

Lot

**5. CONȚINUT DUPĂ GREUTATE, VOLUM SAU UNITATE**

**6. ALTELE**

GILEAD

## **B. PROSPECTUL**

## Prospect: Informații pentru utilizator

**Harvoni 90 mg/400 mg comprimate filmate**

**Harvoni 45 mg/200 mg comprimate filmate**

ledipasvir/sofosbuvir

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este Harvoni și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Harvoni
3. Cum să luați Harvoni
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Harvoni
6. Conținutul ambalajului și alte informații

**Dacă Harvoni a fost prescris pentru copilul dumneavoastră, rețineți că toate informațiile din acest prospect sunt aplicabile pentru copilul dumneavoastră (în acest caz, vă rugăm să citiți „copilul dumneavoastră” în loc de „dumneavoastră”).**

### **1. Ce este Harvoni și pentru ce se utilizează**

Harvoni este un medicament care conține substanțele active ledipasvir și sofosbuvir. Harvoni se administrează pentru tratarea infecției cronice (de lungă durată) cu virusul hepatitic C, la **adulți și copii cu vârsta de 3 ani și peste**.

Hepatita C este o infecție la nivelul ficatului, cauzată de un virus. Substanțele active din medicament acționează împreună prin blocarea a două proteine diferite de care virusul are nevoie pentru a se dezvolta și a se reproduce, permițând ca infecția să fie eliminată permanent din organism.

Harvoni se administrează uneori cu un alt medicament, ribavirină.

Este foarte important să citiți și prospectele celorlalte medicamente pe care le luați împreună cu Harvoni. Dacă aveți orice întrebări suplimentare despre medicamentele dumneavoastră, adresați-vă medicului sau farmacistului.

### **2. Ce trebuie să știți înainte să luați Harvoni**

#### **Nu luați Harvoni**

- **dacă sunteți alergic** la ledipasvir, sofosbuvir sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6 din acest prospect).

- **dacă luați în prezent vreunul dintre următoarele medicamente:**
  - **rifampicină și rifabutină** (antibiotice utilizate pentru tratarea infecțiilor, inclusiv tuberculoză);
  - **sunătoare** (medicament pe bază de plante, utilizat pentru tratarea depresiei);
  - **carbamazepină, fenobarbital și fenitoină** (medicamente utilizate pentru tratarea epilepsiei și prevenirea convulsiilor).
  - **rosuvastatină** (un medicament utilizat pentru tratarea valorilor crescute ale colesterolului).

→ Dacă una dintre aceste situații este valabilă în cazul dumneavoastră, **nu luați Harvoni și spuneți imediat medicului dumneavoastră.**

### Atenționări și precauții

Medicul dumneavoastră va ști dacă vreuna dintre următoarele situații este valabilă în cazul dumneavoastră. Acestea vor fi luate în considerare înainte de începerea tratamentului cu Harvoni.

- **alte probleme de ficat** în afara hepatitei C, de exemplu
  - **dacă așteptați să vi se efectueze un transplant de ficat;**
  - **dacă aveți o infecție anterioară sau curentă cu virusul hepatitic B**, deoarece este posibil ca medicul să dorească să vă monitorizeze mai îndeaproape;
- **probleme de rinichi sau dacă vi se administrează dializă renală**, deoarece Harvoni nu a fost testat în totalitate la pacienții cu probleme severe de rinichi;
- **tratament în curs pentru infecția cu HIV**, deoarece este posibil ca medicul să dorească să vă monitorizeze mai îndeaproape.

Înainte să luați Harvoni, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:

- luați în prezent sau ați luat în ultimele luni medicamentul amiodaronă pentru tratamentul bătailor neregulate ale inimii, întrucât acesta poate duce la o încetinire a ritmului bătailor inimii care poate pune viața în pericol. Este posibil ca medicul dumneavoastră să aibă în vedere tratamente diferite dacă ați luat acest medicament. Dacă tratamentul cu Harvoni este necesar, s-ar putea să aveți nevoie de o monitorizare suplimentară a inimii dumneavoastră.
- aveți diabet zaharat. Este posibil să aveți nevoie de o monitorizare mai atentă a valorilor glucozei din sânge și/sau de ajustarea medicamentelor pentru diabet zaharat după ce începeți să luați Harvoni. Unii pacienți cu diabet zaharat au prezentat valori reduse ale glucozei din sânge (hipoglicemie) după începerea tratamentului cu medicamente ca Harvoni.

**Spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă luați în prezent sau ați luat în ultimele luni orice tip de medicamente pentru tratarea bolilor inimii și dacă în timpul tratamentului manifestați:

- bătaii rare sau neregulate ale inimii sau probleme ale ritmului cardiac;
- senzație de lipsă de aer sau agravarea senzației existente de lipsă de aer;
- durere la nivelul toracelui;
- stare de confuzie;
- palpitații;
- pierderea parțială a cunoștinței sau leșin

### Analize de sânge

Medicul vă va recomanda efectuarea unor analize de sânge înainte, în timpul și după tratamentul cu Harvoni. Acestea se efectuează pentru ca:

- medicul să poată decide dacă și cât timp trebuie să luați Harvoni;
- medicul să poată confirma că tratamentul a funcționat și că nu mai aveți virusul hepatitic C.

### Copii și adolescenți

Nu dați acest medicament copiilor cu vârsta sub 3 ani. Utilizarea de Harvoni la copiii cu vârsta sub 3 ani nu a fost încă studiată.



## Harvoni împreună cu alte medicamente

**Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului** dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Warfarină și alte medicamente similare, denumite antagoniști ai vitaminei K utilizate pentru subțierea (reducerea vâscozității) sângelui. Este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să mărească frecvența efectuării analizelor de sânge, pentru a verifica cât de bine se coagulează sângele dumneavoastră.

Administrarea tratamentului pentru hepatita C poate duce la modificări ale funcției ficatului dumneavoastră, și astfel poate să influențeze și acțiunea altor medicamente (de exemplu, medicamentele utilizate pentru a vă suprima sistemul dumneavoastră imunitar etc.). Poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să monitorizeze cu atenție tratamentul cu alte medicamente pe care îl urmați și să recomande ajustări ale dozelor acestor medicamente, după ce începeți tratamentul cu Harvoni.

Dacă nu sunteți sigur cu privire la administrarea altor medicamente, discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul.

## Unele medicamente nu trebuie luate împreună cu Harvoni.

- **Nu luați niciun alt medicament care conține sofosbuvir, una dintre substanțele active ale Harvoni.**
- **Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului** dacă luați oricare dintre medicamentele de mai jos:
  - **amiodaronă**, utilizată în tratamentul bătailor neregulate ale inimii
  - **fumarat de tenofovir disoproxil** sau orice medicament care conține fumarat de tenofovir disoproxil, utilizat pentru tratarea infecției cu HIV
  - **digoxină**, utilizată pentru tratarea afecțiunilor inimii
  - **dabigatran**, utilizat pentru subțierea sângelui
  - **statine**, utilizate pentru tratarea valorilor crescute ale colesterolului
  - **rifapentină** (antibiotic utilizat pentru tratarea infecțiilor, inclusiv al tuberculozei)
  - **oxcarbazepină** (un medicament utilizat pentru tratarea epilepsiei și prevenirea convulsiilor)
  - **tipranavir** (utilizat pentru tratarea infecției cu HIV).

Administrarea Harvoni cu oricare dintre acestea poate împiedica medicamentele să funcționeze adecvat sau poate înrăutăți oricare dintre reacțiile adverse. Poate fi necesar ca medicul să vă administreze un medicament diferit sau să vă ajusteze doza de medicament pe care o luați.

- **Cereți sfatul unui medic sau farmacist** dacă luați medicamente utilizate pentru tratarea **ulcerelor la nivelul stomacului, a arsurilor în capul pieptului sau a refluxului acid**. Acestea includ:
  - antiacide (cum sunt hidroxidul de aluminiu/magneziu sau carbonatul de calciu). Acestea trebuie luate cu cel puțin 4 ore înainte sau 4 ore după administrarea Harvoni;
  - inhibitori ai pompei de protoni (cum sunt omeprazolul, lansoprazolul, rabeprazolul, pantoprazolul și esomeprazolul). Acestea trebuie luate în același timp cu Harvoni. Nu luați inhibitori ai pompei de protoni înaintea Harvoni. Poate fi necesar ca medicul să vă administreze un medicament diferit sau să vă ajusteze doza de medicament pe care o luați;
  - antagoniști ai receptorilor H<sub>2</sub> (cum sunt famotidina, cimetidina, nizatidina sau ranitidina). Poate fi necesar ca medicul să vă administreze un medicament diferit sau să vă ajusteze doza de medicament pe care o luați.

Aceste medicamente pot determina scăderea cantității de ledipasvir din sânge. Dacă luați unul dintre aceste medicamente, medicul dumneavoastră fie vă va administra un medicament diferit pentru ulcere

la nivelul stomacului, arsuri în capul pieptului sau reflux acid, fie vă va recomanda cum și când să luați medicamentul respectiv.

### **Sarcina și contracepția**

Nu se cunosc efectele Harvoni în timpul sarcinii. Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Trebuie evitată sarcina dacă se utilizează Harvoni împreună cu ribavirina. Este foarte important să citiți cu foarte multă atenție punctul „Sarcina” din prospectul pentru ribavirină. Ribavirina poate fi foarte dăunătoare pentru făt. De aceea, dacă există posibilitatea apariției unei sarcini, trebuie să luați măsuri speciale de precauție în activitatea sexuală.

- Dumneavoastră sau partenera/partenerul dumneavoastră trebuie să utilizați o metodă contraceptivă eficientă în timpul tratamentului cu Harvoni împreună cu ribavirină și o perioadă de timp după aceea. Este foarte important să citiți cu foarte multă atenție punctul „Sarcina” din prospectul pentru ribavirină. Întrebați medicul care sunt metodele contraceptive eficiente potrivite pentru dumneavoastră.
- Dacă rămâneți gravidă sau partenera dumneavoastră rămâne gravidă în timpul tratamentului cu Harvoni și ribavirină sau în lunile următoare, trebuie să contactați imediat medicul.

### **Alăptarea**

**Nu alăptați în timpul tratamentului cu Harvoni.** Nu se cunoaște dacă ledipasvirul sau sofosbuvirul, cele două substanțe active din Harvoni, trec în laptele uman.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Dacă vă simțiți obosit după ce luați Harvoni, nu trebuie să participați la activități care necesită concentrare, de exemplu, nu trebuie să conduceți vehicule, să mergeți pe bicicletă sau să manevrați utilaje.

### **Harvoni 90 mg/400 mg și 45 mg/200 mg comprimate filmate conțin lactoză**

- **Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți intoleranță la anumite glucide, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.**

### **Harvoni 90 mg/400 mg comprimate filmate conține galben amurg FCF (E 110), care poate cauza reacții alergice**

- **Spuneți medicului dumneavoastră dacă sunteți alergic la galben amurg FCF, numit și „E 110” înainte de a lua acest medicament.**

### **Harvoni conține sodiu**

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

## **3. Cum să luați Harvoni**

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

## Doza recomandată

**Harvoni trebuie administrat conform recomandărilor medicului dumneavoastră.** Doza recomandată de Harvoni **pentru adulți** este de **un comprimat filmat de 90 mg/400 mg administrată o dată pe zi**. Medicul dumneavoastră vă va spune câte săptămâni trebuie să luați Harvoni.

**Doza recomandată de Harvoni pentru copii cu vârsta de 3 ani și peste este în funcție de greutatea corporală. Harvoni trebuie administrat conform recomandărilor medicului dumneavoastră.**

Înghițiți comprimatul întreg, cu sau fără alimente. Nu mestecați, zdrobiți sau tăiați comprimatul, deoarece are un gust foarte amar. Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă aveți probleme la înghițirea comprimatelor.

**Dacă luați un antiacid**, luați-l cu cel puțin 4 ore înainte sau 4 ore după administrarea Harvoni.

**Dacă luați un inhibitor de pompă de protoni**, luați inhibitorul de pompă de protoni în același timp cu Harvoni. Nu îl luați înainte de administrarea Harvoni.

**Dacă aveți stare de rău (vărsături) după ce luați Harvoni**, acest lucru poate afecta cantitatea de Harvoni din sânge. Acest lucru poate diminua efectul Harvoni.

- Dacă aveți stare de rău (vărsături) **în interval de mai puțin de 5 ore după** administrarea Harvoni, luați o altă doză.
- Dacă aveți stare de rău (vărsături) **la mai mult de 5 ore după** administrarea Harvoni, nu este necesar să luați o altă doză până la momentul la care trebuie să luați următoarea doză programată.

## Dacă luați mai mult Harvoni decât trebuie

Dacă luați în mod accidental mai mult decât doza recomandată, trebuie să contactați imediat medicul sau cea mai apropiată unitate de primire a urgențelor pentru recomandări. Păstrați la dumneavoastră flaconul cu comprimate, pentru a putea descrie cu ușurință ce anume ați luat.

## Dacă uitați să luați Harvoni

Este important să nu omiteți nicio doză din acest medicament.

Dacă totuși omiteți o doză, calculați cât timp a trecut de când ați luat Harvoni ultima dată:

- **Dacă observați acest lucru la mai puțin de 18 ore** de la ora la care luați Harvoni în mod obișnuit, luați doza cât mai curând posibil. Următoarea doză trebuie luată la momentul obișnuit.
- **Dacă au trecut 18 ore sau mai mult** de la ora la care luați Harvoni în mod obișnuit, așteptați și luați următoarea doză la momentul obișnuit. Nu luați o doză dublă (două doze luate la puțin timp una după cealaltă).

## Nu încetați să luați Harvoni

Nu încetați să luați acest medicament decât dacă medicul vă solicită acest lucru. Este foarte important să urmați un tratament complet, pentru ca medicamentul să poată acționa în mod optim pentru a trata infecția cu virusul hepatitic C.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

#### 4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse. Dacă luați Harvoni, este posibil să apară una sau mai multe dintre reacțiile adverse de mai jos:

##### **Reacții adverse foarte frecvente**

*(pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)*

- durere de cap
- senzație de oboseală

##### **Reacții adverse frecvente**

*(pot afecta până la 1 din 10 persoane)*

- erupție trecătoare pe piele

##### **Alte reacții adverse care pot fi observate în timpul tratamentului cu Harvoni**

Frecvența următoarelor reacții adverse este necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

- umflare a feței, buzelor, limbii sau gâtului (angioedem).

##### **Alte reacții care pot fi observate în timpul tratamentului cu sofosbuvir:**

Frecvența următoarelor reacții adverse este necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

- erupție pe piele severă generalizată, cu descuamarea pielii, care poate fi însoțită de febră, simptome asemănătoare gripei, vezicule la nivelul gurii, ochilor și/sau organelor genitale (sindromul Stevens-Johnson).

#### **Raportarea reacțiilor adverse**

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

#### 5. Cum se păstrează Harvoni

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon și pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

#### 6. Conținutul ambalajului și alte informații

##### **Ce conține Harvoni**

- **Substanțele active sunt** ledipasvir și sofosbuvir. Fiecare comprimat filmat conține ledipasvir 90 mg și sofosbuvir 400 mg sau ledipasvir 45 mg și sofosbuvir 200 mg.

- **Celelalte componente sunt**

*Nucleu:*

Copovidonă, lactoză monohidrat, celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, siliciu coloidal anhidru, stearat de magneziu

*Film:*

Alcool polivinilic, dioxid de titan, macrogol, talc, și doar pentru comprimatul de 90 mg/400 mg, galben amurg FCF (E 110)

**Cum arată Harvoni și conținutul ambalajului**

Harvoni 90 mg/400 mg comprimate filmate sunt în formă de diamant, de culoare portocalie, marcate cu „GSI” pe una dintre fețe și cu „7985” pe cealaltă față. Comprimatul are aproximativ o lungime de 19 mm și o lățime de 10 mm.

Harvoni 45 mg/200 mg comprimate filmate sunt în formă de capsulă, de culoare albă, marcate cu „GSI” pe una dintre fețe și cu „HRV” pe cealaltă față. Comprimatul are aproximativ o lungime de 14 mm și o lățime de 7 mm.

Fiecare flacon conține un gel desicant de siliciu (agent de uscare), care trebuie păstrat în flacon pentru a proteja comprimatele. Gelul desicant de siliciu este inclus într-un plic sau recipient separat și nu trebuie înghițit.

Sunt disponibile următoarele mărimi de ambalaj:

- cutii conținând 1 flacon cu 28 comprimate filmate pentru 90 mg/400 mg și 45 mg/200 mg comprimate filmate.
- cutii conținând 3 flacoane a 28 (84) comprimate filmate pentru 90 mg/400 mg. Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

**Deținătorul autorizației de punere pe piață**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

**Fabricantul**

Gilead Sciences Ireland UC  
IDA Business & Technology Park  
Carrigtohill  
County Cork  
Irlanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**België / Belgique / Belgien**

Gilead Sciences Belgium SRL-BV  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

**Lietuva**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**България**

Gilead Sciences Ireland UC  
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

**Luxembourg/Luxemburg**

Gilead Sciences Belgium SRL-BV  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

**Česká republika**

Gilead Sciences s.r.o.  
Tel: + 420 910 871 986

**Magyarország**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Danmark**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

**Deutschland**

Gilead Sciences GmbH  
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

**Eesti**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Ελλάδα**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.  
Τηλ: + 30 210 8930 100

**España**

Gilead Sciences, S.L.  
Tel: + 34 91 378 98 30

**France**

Gilead Sciences  
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

**Hrvatska**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Ireland**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 214 825 999

**Ísland**

Gilead Sciences Sweden AB  
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

**Italia**

Gilead Sciences S.r.l.  
Tel: + 39 02 439201

**Κύπρος**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.  
Τηλ: + 30 210 8930 100

**Latvija**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Malta**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Nederland**

Gilead Sciences Netherlands B.V.  
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

**Norge**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 262 8702

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.  
Tel: + 40 31 631 18 00

**Slovenija**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Slovenská republika**

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 232 121 210

**Suomi/Finland**

Gilead Sciences Sweden AB  
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**Sverige**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 44 (0) 8000 113700

**Acest prospect a fost revizuit în**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

## Prospect: Informații pentru utilizator

**Harvoni 33,75 mg/150 mg granule drajefiate în plic**  
**Harvoni 45 mg/200 mg granule drajefiate în plic**  
ledipasvir/sofosbuvir

**Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.**

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

### **Ce găsiți în acest prospect**

1. Ce este Harvoni și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Harvoni
3. Cum să luați Harvoni
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Harvoni
6. Conținutul ambalajului și alte informații

**Dacă Harvoni a fost prescris pentru copilul dumneavoastră, rețineți că toate informațiile din acest prospect sunt aplicabile pentru copilul dumneavoastră (în acest caz, vă rugăm să citiți „copilul dumneavoastră” în loc de „dumneavoastră”).**

### **1. Ce este Harvoni și pentru ce se utilizează**

Harvoni granule este un medicament care conține substanțele active ledipasvir și sofosbuvir sub formă de granule. Harvoni se administrează pentru tratarea infecției cronice (de lungă durată) cu virusul hepatitic C, la **adulți și copii cu vârsta de 3 ani și peste**.

Hepatita C este o infecție la nivelul ficatului, cauzată de un virus. Substanțele active din medicament acționează împreună prin blocarea a două proteine diferite de care virusul are nevoie pentru a se dezvolta și a se reproduce, permițând ca infecția să fie eliminată permanent din organism.

Harvoni se administrează uneori cu un alt medicament, ribavirină.

Este foarte important să citiți și prospectele celorlalte medicamente pe care le luați împreună cu Harvoni. Dacă aveți orice întrebări suplimentare despre medicamentele dumneavoastră, adresați-vă medicului sau farmacistului.

## 2. Ce trebuie să știți înainte să luați Harvoni

### Nu luați Harvoni

- **dacă sunteți alergic** la ledipasvir, sofosbuvir sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6 din acest prospect).
- **dacă luați în prezent vreunul dintre următoarele medicamente:**
  - **rifampicină și rifabutină** (antibiotice utilizate pentru tratarea infecțiilor, inclusiv tuberculoză);
  - **sunătoare** (medicament pe bază de plante, utilizat pentru tratarea depresiei);
  - **carbamazepină, fenobarbital și fenitoină** (medicamente utilizate pentru tratarea epilepsiei și prevenirea convulsiilor).
  - **rosuvastatină** (un medicament utilizat pentru tratarea valorilor crescute ale colesterolului).

→ Dacă una dintre aceste situații este valabilă în cazul dumneavoastră, **nu luați Harvoni și spuneți imediat medicului dumneavoastră.**

### Atenționări și precauții

Medicul dumneavoastră va ști dacă vreuna dintre următoarele situații este valabilă în cazul dumneavoastră. Acestea vor fi luate în considerare înainte de începerea tratamentului cu Harvoni.

- **alte probleme de ficat** în afara hepatitei C, de exemplu
  - **dacă așteptați să vi se efectueze un transplant de ficat;**
  - **dacă aveți o infecție anterioară sau curentă cu virusul hepatitic B**, deoarece este posibil ca medicul să dorească să vă monitorizeze mai îndeaproape;
- **probleme de rinichi sau dacă vi se administrează dializă renală**, deoarece Harvoni nu a fost testat în totalitate la pacienții cu probleme severe de rinichi;
- **tratament în curs pentru infecția cu HIV**, deoarece este posibil ca medicul să dorească să vă monitorizeze mai îndeaproape.

Înainte să luați Harvoni, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:

- luați în prezent sau ați luat în ultimele luni medicamentul amiodaronă pentru tratamentul bătailor neregulate ale inimii, întrucât acesta poate duce la o încetinire a ritmului bătailor inimii care poate pune viața în pericol. Este posibil ca medicul dumneavoastră să aibă în vedere tratamente diferite dacă ați luat acest medicament. Dacă tratamentul cu Harvoni este necesar, s-ar putea să aveți nevoie de o monitorizare suplimentară a inimii dumneavoastră.
- aveți diabet zaharat. Este posibil să aveți nevoie de o monitorizare mai atentă a valorilor glucozei din sânge și/sau de ajustarea medicamentelor pentru diabet zaharat după ce începeți să luați Harvoni. Unii pacienți cu diabet zaharat au prezentat valori reduse ale glucozei din sânge (hipoglicemie) după începerea tratamentului cu medicamente ca Harvoni.

**Spuneți imediat medicului dumneavoastră** dacă luați în prezent sau ați luat în ultimele luni orice tip de medicamente pentru tratarea bolilor inimii și dacă în timpul tratamentului manifestați:

- bătaii rare sau neregulate ale inimii sau probleme ale ritmului cardiac;
- senzație de lipsă de aer sau agravarea senzației existente de lipsă de aer;
- durere la nivelul toracelui;
- stare de confuzie;
- palpitații;
- pierderea parțială a cunoștinței sau leșin



## Analize de sânge

Medicul vă va recomanda efectuarea unor analize de sânge înainte, în timpul și după tratamentul cu Harvoni. Acestea se efectuează pentru ca:

- medicul să poată decide dacă și cât timp trebuie să luați Harvoni;
- medicul să poată confirma că tratamentul a funcționat și că nu mai aveți virusul hepatitic C.

## Copii și adolescenți

Nu dați acest medicament copiilor cu vârsta sub 3 ani. Utilizarea de Harvoni la copiii cu vârsta sub 3 ani nu a fost încă studiată.

## Harvoni împreună cu alte medicamente

**Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului** dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Warfarină și alte medicamente similare, denumite antagoniști ai vitaminei K utilizate pentru subțierea (reducerea vâscozității) sângelui. Este posibil să fie necesar ca medicul dumneavoastră să mărească frecvența efectuării analizelor de sânge, pentru a verifica cât de bine se coagulează sângele dumneavoastră.

Administrarea tratamentului pentru hepatita C poate duce la modificări ale funcției ficatului dumneavoastră, și astfel poate să influențeze și acțiunea altor medicamente (de exemplu, medicamentele utilizate pentru a vă suprima sistemul dumneavoastră imunitar etc.). Poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să monitorizeze cu atenție tratamentul cu alte medicamente pe care îl urmați și să recomande ajustări ale dozelor acestor medicamente, după ce începeți tratamentul cu Harvoni.

Dacă nu sunteți sigur cu privire la administrarea altor medicamente, discutați cu medicul dumneavoastră sau farmacistul.

## Unele medicamente nu trebuie luate împreună cu Harvoni.

- **Nu luați niciun alt medicament care conține sofosbuvir, una dintre substanțele active ale Harvoni.**
- **Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre medicamentele de mai jos:**
  - **amiodaronă**, utilizată în tratamentul bătailor neregulate ale inimii
  - **fumarat de tenofovir disoproxil** sau orice medicament care conține fumarat de tenofovir disoproxil, utilizat pentru tratarea infecției cu HIV
  - **digoxină**, utilizată pentru tratarea afecțiunilor inimii
  - **dabigatran**, utilizat pentru subțierea sângelui
  - **statine**, utilizate pentru tratarea valorilor crescute ale colesterolului
  - **rifapentină** (antibiotic utilizat pentru tratarea infecțiilor, inclusiv al tuberculozei)
  - **oxcarbazepină** (un medicament utilizat pentru tratarea epilepsiei și prevenirea convulsiilor)
  - **tipranavir** (utilizat pentru tratarea infecției cu HIV).

Administrarea Harvoni cu oricare dintre acestea poate împiedica medicamentele să funcționeze adecvat sau poate înrăutăți oricare dintre reacțiile adverse. Poate fi necesar ca medicul să vă administreze un medicament diferit sau să vă ajusteze doza de medicament pe care o luați.

- **Cereți sfatul unui medic sau farmacist** dacă luați medicamente utilizate pentru tratarea **ulcerelor la nivelul stomacului, a arsurilor în capul pieptului sau a refluxului acid**. Acestea includ:
  - antiacide (cum sunt hidroxidul de aluminiu/magneziu sau carbonatul de calciu). Acestea trebuie luate cu cel puțin 4 ore înainte sau 4 ore după administrarea Harvoni;
  - inhibitori ai pompei de protoni (cum sunt omeprazolul, lansoprazolul, rabeprazolul, pantoprazolul și esomeprazolul). Acestea trebuie luate în același timp cu Harvoni. Nu luați inhibitori ai pompei de protoni înainte Harvoni. Poate fi necesar ca medicul să vă administreze un medicament diferit sau să vă ajusteze doza de medicament pe care o luați;
  - antagoniști ai receptorilor H<sub>2</sub> (cum sunt famotidina, cimetidina, nizatidina sau ranitidina). Poate fi necesar ca medicul să vă administreze un medicament diferit sau să vă ajusteze doza de medicament pe care o luați.

Aceste medicamente pot determina scăderea cantității de ledipasvir din sânge. Dacă luați unul dintre aceste medicamente, medicul dumneavoastră fie vă va administra un medicament diferit pentru ulcere la nivelul stomacului, arsuri în capul pieptului sau reflux acid, fie vă va recomanda cum și când să luați medicamentul respectiv.

### **Sarcina și contracepția**

Nu se cunosc efectele Harvoni în timpul sarcinii. Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Trebuie evitată sarcina dacă se utilizează Harvoni împreună cu ribavirina. Este foarte important să citiți cu foarte multă atenție punctul „Sarcina” din prospectul pentru ribavirină. Ribavirina poate fi foarte dăunătoare pentru făt. De aceea, dacă există posibilitatea apariției unei sarcini, trebuie să luați măsuri speciale de precauție în activitatea sexuală.

- Dumneavoastră sau partenera/partenerul dumneavoastră trebuie să utilizați o metodă contraceptivă eficientă în timpul tratamentului cu Harvoni împreună cu ribavirină și o perioadă de timp după aceea. Este foarte important să citiți cu foarte multă atenție punctul „Sarcina” din prospectul pentru ribavirină. Întrebați medicul care sunt metodele contraceptive eficiente potrivite pentru dumneavoastră.
- Dacă rămâneți gravidă sau partenera dumneavoastră rămâne gravidă în timpul tratamentului cu Harvoni și ribavirină sau în lunile următoare, trebuie să contactați imediat medicul.

### **Alăptarea**

**Nu alăptați în timpul tratamentului cu Harvoni.** Nu se cunoaște dacă ledipasvirul sau sofosbuvirul, cele două substanțe active din Harvoni, trec în laptele uman.

### **Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor**

Dacă vă simțiți obosit după ce luați Harvoni, nu trebuie să participați la activități care necesită concentrare, de exemplu, nu trebuie să conduceți vehicule, să mergeți pe bicicletă sau să manevrați utilaje.

### **Harvoni granule conține lactoză**

- **Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că aveți intoleranță la anumite glucide, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a lua acest medicament.**

## Harvoni granule conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per plic, adică practic „nu conține sodiu”.

### 3. Cum să luați Harvoni

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

#### Doza recomandată

**Harvoni trebuie administrat conform recomandărilor medicului dumneavoastră.** Medicul dumneavoastră vă va spune cât timp trebuie să luați Harvoni și câte plicuri.

Doza recomandată este **întregul conținut al plicului (plicurilor), administrat o dată pe zi** cu sau fără alimente.

#### Administrarea granulelor Harvoni cu alimente pentru ajutarea înghițirii:

1. Țineți plicul cu linia pentru tăiere în sus
2. Agitați ușor plicul pentru așezarea conținutului
3. Rupeți plicul pe linia pentru tăiere sau folosiți o foarfecă pentru a tăia în dreptul liniei
4. Turnați cu grijă întregul conținut al plicului pe una sau mai multe linguri de alimente moi neacide, cum ar fi sirop de ciocolată, piure de cartofi sau înghețată la sau sub temperatura camerei
5. Asigurați-vă că nu rămân granule în plic
6. Administrați toate granulele în maxim 30 de minute de la combinarea cu alimentele
7. Înghițiți combinația de alimente și granule fără a mesteca, pentru a evita gustul amar. Asigurați-vă că ați consumat tot alimentul.

#### Administrarea granulelor Harvoni fără alimente sau apă sau cu apă pentru ajutarea înghițirii:

1. Țineți plicul cu linia pentru tăiere în sus
2. Agitați ușor plicul pentru așezarea conținutului
3. Rupeți plicul pe linia pentru tăiere sau folosiți o foarfecă pentru a tăia în dreptul liniei
4. Granulele pot fi administrate direct pe cale orală și înghițite, fără a le mesteca pentru a evita gustul amar, sau cu lichide neacide, cum ar fi apa. **Nu folosiți** sucuri de fructe, de exemplu de măr, merișoare, struguri, portocale, ananas, deoarece acestea sunt acide și nu trebuie utilizate
5. Asigurați-vă că nu rămân granule în plic
6. Înghițiți toate granulele.

**Dacă luați un antiacid,** luați-l cu cel puțin 4 ore înainte sau 4 ore după administrarea Harvoni.

**Dacă luați un inhibitor de pompă de protoni,** luați inhibitorul de pompă de protoni în același timp cu Harvoni. Nu îl luați înainte de administrarea Harvoni.

**Dacă aveți stare de rău (vărsături) după ce luați Harvoni,** acest lucru poate afecta cantitatea de Harvoni din sânge. Acest lucru poate diminua efectul Harvoni.

- Dacă aveți stare de rău (vărsături) **în interval de mai puțin de 5 ore după** administrarea Harvoni, luați o altă doză.
- Dacă aveți stare de rău (vărsături) **la mai mult de 5 ore după** administrarea Harvoni, nu este necesar să luați o altă doză până la momentul la care trebuie să luați următoarea doză programată.

## **Dacă luați mai mult Harvoni decât trebuie**

Dacă luați în mod accidental mai mult decât doza recomandată, trebuie să contactați imediat medicul sau cea mai apropiată unitate de primire a urgențelor pentru recomandări. Păstrați la dumneavoastră plicul și cutia, pentru a putea descrie cu ușurință ce anume ați luat.

## **Dacă uitați să luați Harvoni**

Este important să nu omiteți nicio doză din acest medicament.

Dacă totuși omiteți o doză, calculați cât timp a trecut de când ați luat Harvoni ultima dată:

- **Dacă observați acest lucru la mai puțin de 18 ore** de la ora la care luați Harvoni în mod obișnuit, luați doza cât mai curând posibil. Următoarea doză trebuie luată la momentul obișnuit.
- **Dacă au trecut 18 ore sau mai mult** de la ora la care luați Harvoni în mod obișnuit, așteptați și luați următoarea doză la momentul obișnuit. Nu luați o doză dublă (două doze luate la puțin timp una după cealaltă).

## **Nu încetați să luați Harvoni**

Nu încetați să luați acest medicament decât dacă medicul vă solicită acest lucru. Este foarte important să urmați un tratament complet, pentru ca medicamentul să poată acționa în mod optim pentru a trata infecția cu virusul hepatitic C.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

## **4. Reacții adverse posibile**

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse. Dacă luați Harvoni, este posibil să apară una sau mai multe dintre reacțiile adverse de mai jos:

### **Reacții adverse foarte frecvente**

*(pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)*

- durere de cap
- senzație de oboseală

### **Reacții adverse frecvente**

*(pot afecta până la 1 din 10 persoane)*

- erupție trecătoare pe piele

### **Alte reacții adverse care pot fi observate în timpul tratamentului cu Harvoni**

Frecvența următoarelor reacții adverse este necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

- umflare a feței, buzelor, limbii sau gâtului (angioedem).

### **Alte reacții care pot fi observate în timpul tratamentului cu sofosbuvir:**

Frecvența următoarelor reacții adverse este necunoscută (frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile).

- erupție pe piele severă generalizată, cu descumarea pielii, care poate fi însoțită de febră, simptome asemănătoare gripei, vezicule la nivelul gurii, ochilor și/sau organelor genitale (sindromul Stevens-Johnson).

## Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

## 5. Cum se păstrează Harvoni

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon și pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

## 6. Conținutul ambalajului și alte informații

### Ce conține Harvoni

**Substanțele active sunt ledipasvir și sofosbuvir.**

- **Harvoni 33,75 mg/150 mg granule drajefiate în plic** conține ledipasvir 33,75 mg și sofosbuvir 150 mg.
- **Harvoni 45 mg/200 mg granule drajefiate în plic** conține ledipasvir 45 mg și sofosbuvir 200 mg.
- **Celelalte componente** sunt copovidonă, lactoză monohidrat, celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, siliciu coloidal anhidru, stearat de magneziu, talc, dioxid de titan, macrogol, oxid galben de fier, oxid roșu de fier, copolimer amino metacrilat

### Cum arată Harvoni și conținutul ambalajului

Granulele sunt de culoare portocalie și sunt ambalate într-un plic.

Sunt disponibile următoarele mărimi de ambalaj:

- cutie ce conține 28 de plicuri

### Deținătorul autorizației de punere pe piață

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

### Fabricantul

Gilead Sciences Ireland UC  
IDA Business & Technology Park  
Carrigtohill  
County Cork  
Irlanda

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

**België / Belgique / Belgien**

Gilead Sciences Belgium SRL-BV  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

**България**

Gilead Sciences Ireland UC  
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

**Česká republika**

Gilead Sciences s.r.o.  
Tel: + 420 910 871 986

**Danmark**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

**Deutschland**

Gilead Sciences GmbH  
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

**Eesti**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Ελλάδα**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.  
Τηλ: + 30 210 8930 100

**España**

Gilead Sciences, S.L.  
Tel: + 34 91 378 98 30

**France**

Gilead Sciences  
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

**Hrvatska**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Ireland**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 214 825 999

**Ísland**

Gilead Sciences Sweden AB  
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

**Italia**

Gilead Sciences S.r.l.  
Tel: + 39 02 439201

**Lietuva**

Gilead Sciences Ireland UC.  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Luxembourg/Luxemburg**

Gilead Sciences Belgium SRL-BV  
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

**Magyarország**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Malta**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Nederland**

Gilead Sciences Netherlands B.V.  
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

**Norge**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.  
Tel: + 48 22 262 8702

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.  
Tel: + 40 31 631 18 00

**Slovenija**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**Slovenská republika**

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 232 121 210

**Suomi/Finland**

Gilead Sciences Sweden AB  
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**Κύπρος**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.

Τηλ: + 30 210 8930 100

**Sverige**

Gilead Sciences Sweden AB

Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**Latvija**

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 44 (0) 8000 113700

**Acest prospect a fost revizuit în**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru  
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.