

**HARVONI®**

(ledipasvir /sofosbuvir)

Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda

Comprimidos revestidos 90 mg / 400 mg

## **BULA AO PROFISSIONAL DE SAÚDE**

### **I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO**

#### **HARVONI®**

ledipasvir + sofosbuvir

#### **APRESENTAÇÃO**

Harvoni é apresentado em frascos contendo 28 comprimidos revestidos. Cada comprimido revestido contém 90 mg de ledipasvir e 400 mg de sofosbuvir.

#### **USO ORAL**

#### **USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS**

#### **COMPOSIÇÃO**

Cada comprimido revestido contém 90 mg de ledipasvir e 400 mg de sofosbuvir.

Excipientes: copovidona, lactose monoidratada, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, álcool polivinílico, dióxido de titânio, macrogol e talco.

### **II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

#### **1. INDICAÇÕES**

Harvoni é indicado, em combinação ou não com ribavirina, para o tratamento da Hepatite C Crônica (HCC) genótipo 1 em adultos e crianças acima de 12 anos (ver POSOLOGIA E MODO DE USAR, ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES e CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS).

#### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

##### **Eficácia e segurança clínica**

A eficácia de Harvoni (ledipasvir [LDV]/sofosbuvir [SOF]) foi avaliada em três estudos de Fase 3 em regime aberto com dados disponíveis para um total de 1.950 pacientes com HCC genótipo 1. Os três estudos de Fase 3 incluíram: um estudo conduzido em pacientes não cirróticos virgens de tratamento (ION-3); um estudo em pacientes cirróticos e não cirróticos virgens de tratamento (ION-1); e um estudo em pacientes cirróticos e não cirróticos que falharam em terapia anterior com um regime baseado em interferon, incluindo regimes contendo um inibidor de protease do VHC (ION-2). Os pacientes nesses estudos tinham doença hepática compensada. Todos os três estudos de Fase 3 avaliaram a eficácia de ledipasvir/sofosbuvir em associação ou não com ribavirina.

A duração do tratamento foi fixada em cada estudo. Os valores plasmáticos do RNA do VHC foram medidos durante os estudos clínicos usando o teste VHC COBAS TaqMan (versão 2.0), para uso com o “High Pure System”. O ensaio teve um limite inferior de quantificação (LIQ) de 25 UI/mL. A RVS foi o desfecho primário para determinar a taxa de cura do VHC que foi definida como RNA de VHC menor que o LIQ 12 semanas após o término do tratamento.

- Adultos virgens de tratamento sem cirrose – ION-3 (estudo 0108) – Genótipo 1

O estudo de fase 3 ION-3 avaliou 8 semanas de tratamento com ledipasvir/sofosbuvir com ou sem ribavirina e 12 semanas de tratamento com ledipasvir/sofosbuvir em pacientes virgens de tratamento não cirróticos com HCC genótipo 1. Os pacientes foram randomizados em uma razão 1:1:1 para um dos três grupos de tratamento e estratificados por genótipo do VHC (1a versus 1b).

Tabela 1: Demografia e características da fase basal no estudo ION-3

Disposição dos pacientes	LDV/SOF	LDV/SOF+RBV	LDV/SOF	TOTAL
	8 semanas (n = 215)	8 semanas (n = 216)	12 semanas (n = 216)	
Idade (anos): mediana (variação)	53 (22 a 75)	51 (21 a 71)	53 (20 a 71)	52 (20 a 75)
Sexo masculino	60% (130)	54% (117)	59% (128)	58% (375)
Etnia: Negra/Afroamericana	21% (45)	17% (36)	19% (42)	19% (123)
Branca	76% (164)	81% (176)	77% (167)	78% (507)
Genótipo 1a	80% (171)	80% (172)	80% (172)	80% (515) <sup>a</sup>
Genótipo IL28CC	26% (56)	28% (60)	26% (56)	27% (172)
Escore de Metavir Determinado por FibroTest <sup>b</sup>				
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)
Não interpretável	< 1% (1)	1% (3)	0% (0)	< 1% (4)

a. Um paciente no braço de tratamento de 8 semanas com LDV/SOF não teve um subtipo genótipo 1 confirmado.

b. Os resultados do FibroTest não perdidos estão mapeados para escores de Metavir de acordo com: 0 a 0,31 = F0-F1; 0,32 a 0,58 = F2; 0,59 a 1,00 = F3 a F4.

Tabela 2: Taxas de resposta no estudo ION-3

	LDV/SOF 8 semanas (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 semanas (n = 216)	LDV/SOF 12 semanas (n = 216)
RVS12	94% (202/215)	93% (201/216)	96% (208/216)
Resultado para pacientes sem RVS12			
Falha virológica em tratamento	0/215	0/216	0/216
Recidiva <sup>a</sup>	5% (11/215)	4% (9/214)	1% (3/216)
Outra <sup>b</sup>	< 1% (2/215)	3% (6/216)	2% (5/216)
Genótipo			
Genótipo 1a	93% (159/171)	92% (159/172)	96% (165/172)
Genótipo 1b	98% (42/43)	95% (42/44)	98% (43/44)

a. O denominador para recidiva é o número de pacientes com RNA do VHC < LIQ em sua última avaliação em tratamento.

b. O termo “Outra” inclui pacientes que não alcançaram RVS12 e não se enquadraram nos critérios de falha virológica (por exemplo, perda do acompanhamento).

O tratamento de 8 semanas com ledipasvir/sofosbuvir sem ribavirina foi não-inferior ao tratamento de 8 semanas com ledipasvir/sofosbuvir com ribavirina (diferença de tratamento de 0,9%; intervalo de confiança de 95%: -3,9% a 5,7%) e ao tratamento de 12 semanas de ledipasvir/sofosbuvir (diferença de tratamento de -2,3%; intervalo de confiança de 97,5%: -7,2% a 3,6%). Dentre os pacientes com um RNA do VHC na fase basal < 6 milhões UI/mL, a RVS foi de 97% (119/123) com o tratamento de 8 semanas com ledipasvir/sofosbuvir e de 96% (126/131) com o tratamento de 12 semanas com ledipasvir/sofosbuvir.

Tabela 3: Taxas de recidiva por características na fase basal no estudo ION-3, população com falha virológica\*

	LDV/SOF 8 semanas (n = 213)	LDV/SOF+RBV 8 semanas (n = 210)	LDV/SOF 12 semanas (n = 211)
Sexo			
Masculino	8% (10/129)	7% (8/114)	2% (3/127)
Feminino	1% (1/84)	1% (1/96)	0% (0/84)
Genótipo IL28			
CC	4% (2/56)	0% (0/57)	0% (0/54)
Não CC	6% (9/157)	6% (9/153)	2% (3/157)
RNA do VHC na fase basal <sup>a</sup>			
RNA do VHC < 6 milhões UI/mL	2% (2/121)	2% (3/136)	2% (2/128)
RNA do VHC ≥ 6 milhões UI/mL	10% (9/92)	8% (6/74)	1% (1/83)

\* Pacientes que perderam o acompanhamento ou retiraram o consentimento foram excluídos.

a. Os valores do RNA do VHC foram determinados usando o Ensaio Roche TaqMan; o RNA do VHC de um paciente pode variar de a visita a visita.

- Adultos virgens de tratamento com ou sem cirrose – ION-1 (estudo 0102) – Genótipo 1

O ION-1 foi um estudo de fase 3, randomizado, em regime aberto que avaliou 12 e 24 semanas de tratamento com ledipasvir/sofosbuvir com ou sem ribavirina em 865 pacientes virgens de tratamento com HCC genótipo 1 incluindo aqueles com cirrose (randomizados 1:1:1:1). A randomização foi estratificada para a presença ou ausência de cirrose e pelo genótipo do VHC (1a versus 1b).

Tabela 4: Demografia e características da fase basal no estudo ION-1

Disposição do paciente	LDV/SOF 12 semanas (n = 214)	LDV/SOF+ RBV 12 semanas (n = 217)	LDV/SOF 24 semanas (n = 217)	LDV/SOF+ RBV 24 semanas (n = 217)	TOTAL (n = 865)
Idade (anos): mediana (variação)	52 (18 a 75)	52 (18 a 78)	53 (22 a 80)	53 (24 a 77)	52 (18 a 80)
Sexo masculino	59% (127)	59% (128)	64% (139)	55% (119)	59% (513)
Etnia: Negra/Afroamericana	11% (24)	12% (26)	15% (32)	12% (26)	12% (108)
Branca	87% (187)	87% (188)	82% (177)	84% (183)	85% (735)
Genótipo 1a <sup>a</sup>	68% (145)	68% (148)	67% (146)	66% (143)	67% (582)
Genótipo IL28CC	26% (55)	35% (76)	24% (52)	34% (73)	30% (256)
Escore de Metavir Determinado por FibroTest <sup>b</sup>					
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)
Não interpretável	< 1% (1)	1% (2)	< 1% (1)	0% (0)	< 1% (4)

a. Dois pacientes no braço de tratamento de 12 semanas com LDV/SOF, um paciente no braço de tratamento de 12 semanas com LDV/SOF+RBV, dois pacientes no braço de tratamento de 24 semanas com LDV/SOF, e dois pacientes no braço de tratamento de 24 semanas com LDV/SOF+RBV não tiveram um subtipo de genótipo 1 confirmado.

b. Os resultados não perdidos do FibroTest são mapeados para escore de Metavir de acordo com: 0 a 0,31 = F0-F1; 0,32 a 0,58 = F2; 0,59 a 1,00 = F3-F4.

Tabela 5: Taxas de resposta no estudo ION-1

	LDV/SOF 12 semanas (n = 214)	LDV/SOF+RBV 12 semanas (n = 217)	LDV/SOF 24 semanas (n = 217)	LDV/SOF+RBV 24 semanas (n = 217)
RVS12	99% (210/213)	97% (211/217)	98% (213/217)	99% (215/217)
Resultado dos pacientes sem RVS12				
Falha virológica em tratamento	0/213 <sup>a</sup>	0/217	< 1% (1/217)	0/216
Recidiva <sup>b</sup>	< 1% (1/212)	0/217	< 1% (1/215)	0/216
Outra <sup>c</sup>	< 1% (2/213)	3% (6/217)	< 1% (2/217)	< 1% (2/217)
Taxas de RVS12 para os subgrupos selecionados				
Genótipo				
Genótipo 1a	98% (142/145)	97% (143/148)	99% (144/146)	99% (141/143)
Genótipo 1b	100% (67/67)	99% (67/68)	97% (67/69)	100% (72/72)
Cirrose <sup>d</sup>				
Não	99% (176/177)	97% (177/183)	98% (181/184)	99% (178/180)
Sim	94% (32/34)	100% (33/33)	97% (32/33)	100% (36/36)

a. Um paciente foi excluído do braço de tratamento de 12 semanas com LDV/SOF e um paciente foi excluído do braço de tratamento de 24 semanas com LDV/SOF+RBV visto que ambos os pacientes estavam infectados com HCC genótipo 4.

b. O denominador para recidiva é o número de pacientes com RNA do VHC < LIQ em sua última avaliação em tratamento.

c. O termo “Outra” inclui pacientes que não alcançaram RVS12 e não se enquadraram nos critérios de falha virológica (por exemplo, perda do acompanhamento).

d. Pacientes com o status da cirrose faltante foram excluídos dessa análise de subgrupo.

- Adultos previamente tratados com ou sem cirrose – ION-2 (estudo 0109) – Genótipo 1

O ION-2 foi um estudo de fase 3, randomizado, em regime aberto que avaliou 12 e 24 semanas de tratamento com ledipasvir/sofosbuvir com ou sem ribavirina (randomizados 1:1:1:1) em pacientes infectados pelo VHC genótipo 1 com ou sem cirrose que falharam antes da terapia com um regime baseado em interferon, incluindo regimes contendo um inibidor de protease do VHC. A randomização foi estratificada pela presença ou ausência de cirrose, genótipo do VHC (1a versus 1b) e resposta a terapia prévia para o VHC (recidiva/reativação versus ausência de resposta).

Tabela 6: Demografia e características da fase basal no estudo ION-2

Disposição do paciente	LDV/SOF 12 semanas (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 12 semanas (n = 111)	LDV/SOF 24 semanas (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 24 semanas (n = 111)	TOTAL (n = 440)
Idade (anos): mediana (variação)	56 (24 a 67)	57 (27 a 75)	56 (25 a 68)	55 (28 a 70)	56 (24 a 75)
Sexo masculino	68% (74)	64% (71)	68% (74)	61% (68)	65% (287)
Etnia: Negra/ Afroamericana	22% (24)	14% (16)	16% (17)	18% (20)	18% (77)
Branca	77% (84)	85% (94)	83% (91)	80% (89)	81% (358)
Genótipo 1a	79% (86)	79% (88)	78% (85)	79% (88)	79% (347)
Terapia prévia para VHC					
PEG-IFN+RBV	39% (43)	42% (47)	53% (58)	53% (59)	47% (207) <sup>a</sup>
Inibidor da protease do VHC + PEG-IFN+RBV	61% (66)	58% (64)	46% (50)	46% (51)	53% (231) <sup>a</sup>
Genótipo IL28CC	9% (10)	10% (11)	14% (16)	16% (18)	13% (55)
Escore de Metavir Determinado por FibroTest <sup>b</sup>					
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)
Não interpretável	0% (0)	0% (0)	2% (2)	0% (0)	< 1% (2)

a. Um paciente no braço de tratamento de 24 semanas com LDV/SOF e um paciente no braço de tratamento de 24 semanas com LDV/SOF+RBV eram falhas de tratamento prévia de um regime com base no interferon não peguado.

b. Os resultados não perdidos do FibroTest estão mapeados para os escores de Metavir de acordo com: 0 a 0,31 = F0-F1; 0,32 a 0,58 = F2; 0,59 a 1,00 = F3-F4.



Tabela 7: Taxas de resposta no estudo ION-2

	LDV/SOF 12 semanas (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 semanas (n = 111)	LDV/SOF 24 semanas (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 semanas (n = 111)
RVS12	94% (102/109)	96% (107/111)	99% (108/109)	99% (110/111)
Resultado dos pacientes sem RVS12				
Falha virológica em tratamento	0/109	0/111	0/109	< 1% (1/111)
Recidiva <sup>a</sup>	6% (7/108)	4% (4/111)	0/109	0/110
Outra <sup>b</sup>	0/109	0/111	< 1% (1/109)	0/111
Taxas de RVS12 para subgrupos selecionados				
Genótipo				
Genótipo 1a	95% (82/86)	95% (84/88)	99% (84/85)	99% (87/88)
Genótipo 1b	87% (20/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)
Cirrose				
Não	95% (83/87)	100% (88/88) <sup>c</sup>	99% (85/86) <sup>c</sup>	99% (88/89)
Sim <sup>d</sup>	86% (19/22)	82% (18/22)	100% (22/22)	100% (22/22)
Terapia prévia para VHC				
PEG-IFN+RBV	93% (40/43)	96% (45/47)	100% (58/58)	98% (58/59)
Inibidor da protease do VHC + PEG-IFN+RBV	94% (62/66)	97% (62/64)	98% (49/50)	100% (51/51)

a. O denominador para recidiva é o número de pacientes com RNA do VHC < LIQ em sua última avaliação em tratamento.

b. O termo “Outra” inclui pacientes que não alcançaram RVS12 e não se enquadraram nos critérios de falha virológica (por exemplo, perderam o acompanhamento).

c. Pacientes com o status da cirrose faltante foram excluídos dessa análise de subgrupo.

d. Escore Metavir = 4 ou Escore Ishak  $\geq$  5 por biópsia do fígado, ou escore de FibroTest > 0,75 e (APRI) > 2.

A Tabela 8 apresenta taxas de recidiva com os regimes de 12 semanas (com ou sem ribavirina) para subgrupos selecionados (ver também “Efeito das variantes associadas à resistência ao VHC na fase basal sobre o resultado do tratamento”). Em pacientes não cirróticos, recidivas ocorreram apenas na presença de RAVs na NS5A na fase basal, e durante terapia com ledipasvir/sofosbuvir sem ribavirina. Em pacientes cirróticos, as recidivas ocorreram com ambos os regimes, e na ausência e na presença de RAVs na NS5A na fase basal.

Tabela 8: Taxas de recidiva para subgrupos selecionados no estudo ION-2

	LDV/SOF 12 semanas (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 semanas (n = 111)	LDV/SOF 24 semanas (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 semanas (n = 111)
Número de respondedores ao final do tratamento	108	111	109	110
Cirrose				
Não	5% (4/86) <sup>a</sup>	0% (0/88) <sup>b</sup>	0% (0/86) <sup>b</sup>	0% (0/88)
Sim	14% (3/22)	18% (4/22)	0% (0/22)	0% (0/22)
Presença de substituições associadas à resistência na NS5A na fase basal <sup>c</sup>				
Não	3% (3/91) <sup>d</sup>	2% (2/94)	0% (0/96)	0% (0/95) <sup>f</sup>
Sim	24% (4/17) <sup>e</sup>	12% (2/17)	0% (0/13)	0% (0/14)

a. Todos esses quatro recidivantes não cirróticos tiveram polimorfismos associados à resistência na NS5A na fase basal.

b. Pacientes com o status da cirrose faltante foram excluídos dessa análise de subgrupo.

c. A análise (por sequenciamento profunda) incluiu polimorfismos associados à resistência na NS5A que conferiu mudança >2,5 vezes no 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 e Y93C/F/H/N/S para a infecção por VHC genótipo 1a e L31I/F/M/V, P32L, P58D, A92K, e Y93C/H/N/S para a infecção por genótipo 1b).

d. 3/3 desses pacientes tiveram cirrose.

e. 0/4 desses pacientes tiveram cirrose.

f. Um paciente que alcançou uma carga viral < LIQ ao final do tratamento teve dados da NS5A na fase basal perdidos e foi excluído da análise.

#### - Adultos cirróticos previamente tratados– SIRIUS – Genótipo 1

O estudo de fase 2 SIRIUS incluiu pacientes com cirrose compensada que falharam ao primeiro tratamento com interferon peguilado (PEG-IFN) + ribavirina e que, falharam também ao tratamento que consistiu em interferon peguilado + ribavirina + um inibidor da protease NS3/4A. A cirrose foi determinada por biópsia hepática, FibroScan (> 12,5 kPa) ou FibroTest > 0,75 e por um índice da razão aspartato aminotransferase (AST):plaquetas (APRI) de > 2.

O estudo (duplo cego, controlado com placebo) avaliou 24 semanas de tratamento com ledipasvir/sofosbuvir (com placebo da ribavirina) versus 12 semanas de tratamento com ledipasvir/sofosbuvir com ribavirina. Os pacientes deste último braço de tratamento receberam placebo (para ledipasvir/sofosbuvir e ribavirina) durante as primeiras 12 semanas, seguido de tratamento ativo cego durante as 12 semanas seguintes. Os pacientes foram estratificados em função do genótipo do VHC (1a versus 1b) e da resposta ao tratamento anterior (se obtido um RNA do VHC < LIQ).

As características basais e demográficas foram balanceadas nos dois grupos de tratamento. A idade mediana era de 56 anos (entre 23 a 77); 74% dos pacientes eram do sexo masculino; 97% eram de etnia branca; 63% tinham infecção pelo VHC de genótipo 1a; 94% tinham alelos IL28B não CC (CT ou TT).

Dos 155 pacientes incluídos, 1 paciente descontinuou o tratamento enquanto estava recebendo tratamento com placebo. Dos 154 pacientes remanescentes, um total de 149 alcançou RVS12 nos dois grupos de

tratamento: 96% (74/77) dos pacientes no grupo de ledipasvir/sofosbuvir com ribavirina durante 12 semanas e 97% (75/77) dos pacientes no grupo ledipasvir/sofosbuvir durante 24 semanas. Os 5 pacientes que não alcançaram uma RVS12 recidivaram após terem resposta de fim de tratamento (ver a subitem “Resistência” – do item “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS”).

- Adultos previamente tratados que não responderam a sofosbuvir + ribavirina ± PEG-IFN

Os resultados de dois estudos clínicos sugerem que ledipasvir/sofosbuvir podem ser eficazes em pacientes que não responderam anteriormente ao tratamento com sofosbuvir + ribavirina ± PEG-IFN. No estudo de fase 2 1118, 44 pacientes com infecção do genótipo 1, incluindo 12 pacientes cirróticos, que não responderam anteriormente ao tratamento com sofosbuvir + ribavirina + PEG-IFN ou com sofosbuvir + ribavirina, foram tratados com ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina durante 12 semanas; a RVS foi de 100% (44/44). No estudo de fase 3 ION-4 foram incluídos 13 pacientes com VHC de genótipo 1 coinfectados por HIV-1, incluindo 1 paciente cirrótico, que não responderam a um regime com sofosbuvir + ribavirina; a RVS foi de 100% (13/13) após 12 semanas de tratamento com ledipasvir/sofosbuvir.

- Adultos coinfectados por VHC/HIV – ION-4

ION-4 consistiu num estudo clínico de fase 3 aberto que avaliou a segurança e eficácia de 12 semanas de tratamento com ledipasvir/sofosbuvir sem ribavirina em pacientes virgens de tratamento e em pacientes com exposição anterior ao tratamento para o VHC, com HCC de genótipo 1 ou 4, que estavam coinfectados com o HIV-1. Os pacientes com exposição anterior ao tratamento falharam ao tratamento prévio com PEG-IFN + ribavirina ± um inibidor da protease do VHC ou com sofosbuvir + ribavirina ± PEG-IFN. Os pacientes estavam em tratamento antirretroviral estável para o HIV-1 que incluía emtricitabina/ fumarato de tenofovir desoproxila, administrados com efavirenz, rilpivirina ou raltegravir.

A idade mediana era de 52 anos (intervalo: 26 a 72); 82% dos pacientes eram do sexo masculino; 61% eram de etnia branca; 34% eram de etnia negra; 75% tinham infecção pelo VHC de genótipo 1a; 2% tinham infecção pelo VHC de genótipo 4; 76% tinham alelos IL28B não CC (CT ou TT); e 20% tinham cirrose compensada. Cinquenta e cinco por cento (55%) dos pacientes tinham tido exposição anterior a tratamento.

Tabela 9: Taxas de resposta no estudo ION-4

	LDV/SOF 12 semanas (n = 335)
RVS12	96% (322/335) <sup>a</sup>
Resultados de pacientes sem RVS12	
Falência virológica sob tratamento	< 1% (2/335)
Recidiva <sup>b</sup>	3% (10/333)
Outros <sup>c</sup>	< 1% (2/335)
Taxas de RVS12 em subgrupos selecionados	
Pacientes cirróticos	94% (63/67)
Pacientes cirróticos previamente tratados	98% (46/47)

a. 8 pacientes com infecção pelo VHC genótipo 4 foram incluídos no estudo com 8/8 obtendo uma RVS12.

b. O denominador nas recidivas é o número de pacientes com RNA VHC < LIQ da última avaliação sob tratamento.

c. Outros inclui pacientes que não obtiveram uma RVS12 e não se enquadram nos critérios de falha virológica (p. ex., excluídos do acompanhamento).

#### - Adultos coinfectados com VHC/HIV – ERADICATE

O ERADICATE foi um estudo de fase 2 em regime aberto para avaliar 12 semanas de tratamento com ledipasvir/sofosbuvir em 50 pacientes com HCC genótipo 1 coinfectados com HIV. Todos os pacientes eram virgens de tratamento para terapia para o VHC sem cirrose, 26% (13/50) dos pacientes eram virgens para antirretrovirais para HIV e 74% (37/50) dos pacientes estavam recebendo terapia antirretroviral para HIV concomitante. No momento da análise interina 40 pacientes haviam alcançado 12 semanas pós-tratamento e a RVS12 foi de 98% (39/40).

#### - Pacientes aguardando transplante de fígado e pós-transplante de fígado – SOLAR-1 e SOLAR-2

O SOLAR-1 e SOLAR-2 são dois estudos de fase 2 em regime aberto, multicêntricos avaliando 12 e 24 semanas de tratamento com ledipasvir/sofosbuvir em combinação com ribavirina em pacientes com HCC genótipo 1 e 4 que passaram por transplante de fígado ou que possuem doença hepática descompensada. Ambos os estudos são idênticos quanto ao desenho. Os pacientes foram recrutados em um dos sete grupos com base à condição de transplante hepático e a gravidade da insuficiência hepática (veja Tabela 10). Pacientes com CPT > 12 foram excluídos. Dentre cada grupo, os pacientes foram randomizados em uma relação 1:1 para receber ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina por 12 ou 24 semanas.

As características basais e demográficas foram balanceadas entre os grupos de tratamento. Dos 670 pacientes tratados, a idade média era de 59 anos (variação: 21 a 81 anos); 77% dos pacientes eram do sexo masculino; 91% eram brancos; o índice médio de massa corporal era 28Kg/m<sup>2</sup> (variação de 18 a 49 Kg/m<sup>2</sup>); 94% e 6% tinham infecção por HCV genótipo 1 e 4, respectivamente; 78% dos pacientes falharam um tratamento de HCV anterior. Entre os pacientes que tinham cirrose descompensada (pre- ou pós-transplante), 64% e 36% eram CPT classe B e C no momento da seleção, respectivamente, 24% tinham um MELD (Modelo para Doença Hepática em Estágio Terminal) maior do que 15.

Tabela 10: Taxas combinadas de resposta (RVS12) nos estudos SOLAR-1 e SOLAR-2

	LDV/SOF+RBV 12 semanas (n = 168) <sup>a, b</sup>	LDV/SOF+RBV 24 semanas (n = 163) <sup>a, b</sup>
	RVS12	RVS12
Pré-transplante		
CTP B	87% (45/52)	92% (46/50)
CTP C	88% (35/40)	83% (38/46)
Pós-transplante		
Pontuação metavir F0-F3	95% (94/99)	99% (99/100)
CTP A <sup>c</sup>	98% (55/56)	96% (51/53)
CTP B <sup>c</sup>	89% (41/46)	96% (43/45)
CTP C <sup>c</sup>	57% (4/7)	78% (7/9)
FCH	100% (7/7)	100% (4/4)

- Doze pacientes transplantados antes da semana 12 pós-tratamento com RNA de HCV < LIQ na última avaliação antes do transplante foram excluídos.
- Dois pacientes que não tinham cirrose descompensada e também não receberam transplante hepático foram excluídos por não atenderem ao critério de inclusão de nenhum dos grupos de tratamento.
- CTP = Child- Turcotte - Pugh. CTP A = pontuação 5-6 de CTP (compensada), CTP B = pontuação 7-9 de CTP (descompensada), CTP C = pontuação 10-12 de CTP (descompensada).

Quarenta pacientes com hepatite C genótipo 4 foram incluídos nos estudos SOLAR-1 e SOLAR-2, as RVS12 foram 92% (11/12) e 100% (10/10) nos pacientes pós-transplante sem cirrose descompensada e 60% (6/10) e 75% (6/8) nos pacientes com cirrose descompensada (pré e pós-transplante hepático) tratados por 12 ou 24 semanas, respectivamente. Dos 7 pacientes que falharam em alcançar a RVS12, 3

apresentaram recidiva, todos tiveram cirrose descompensada e foram tratados com ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina por 12 semanas.

Alterações na pontuação MELD e CPT a partir do basal até a semana 12 do pós-tratamento foram analisadas para todos os pacientes com cirrose descompensada (pré ou pós-transplante) que atingiram a RVS12 e de quem os dados estavam disponíveis (n = 123) para análise do efeito da RVS12 na função hepática.

Alterações na pontuação MELD: dentre os pacientes que atingiram a RVS12 com 12 semanas de tratamento com ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina, 57% (70/123) e 19% (23/123) tiveram melhora ou nenhuma mudança na pontuação MELD a partir do basal até a semana 12 pós-tratamento, respectivamente; dos 32 pacientes cuja pontuação MELD estava  $\geq 15$  no basal, 59% (19/32) tinham pontuação MELD  $< 15$  na semana 12 pós-tratamento. A melhora na pontuação MELD observada deveu-se largamente a melhoras na bilirrubina total.

Alterações na pontuação e classe CPT: dentre aqueles que atingiram a RVS12 com 12 semanas de tratamento com ledipasvir/sofosbuvir com ribavirina, 60% (74/123) e 34% (42/123) tiveram melhora ou nenhuma alteração na pontuação CPT do basal ao pós-tratamento com 12 semanas, respectivamente; dos 32 pacientes que tiveram cirrose CPT C no basal, 53% (17/32) tinham cirrose CPT B na semana 12 pós-tratamento; dos 88 pacientes que tinham cirrose CPT B no basal, 25% (22/88) tinham cirrose CPT A na semana 12 pós-tratamento. A melhora na pontuação CPT observada deveu-se largamente a melhoras na bilirrubina total e na albumina.

#### - População pediátrica

A eficácia do ledipasvir/sofosbuvir em adolescentes infectados pelo VHC com 12 a  $< 18$  anos de idade foi avaliada num ensaio clínico aberto de Fase 2 que incluiu 100 pacientes com HCC de genótipo 1 (Estudo 1116). O estudo contou com um total de 80 pacientes (80%) sem exposição anterior ao tratamento e 20 pacientes (20%) anteriormente tratados. Todos os pacientes incluídos no estudo foram tratados com ledipasvir/sofosbuvir durante 12 semanas.

As características iniciais e demográficas foram equilibradas nos dois grupos de pacientes. A mediana da idade dos 100 pacientes tratados foi de 15 anos (intervalo: 12 a 17); 63% dos pacientes eram do sexo feminino; 90% eram caucasianos, 7% eram de raça negra e 2% eram asiáticos; 13% eram de origem hispânica/latina; o peso médio era de 61,3 kg (intervalo: 33,0 a 126,0 kg); 55% tinham níveis iniciais de RNA do VHC iguais ou superiores a 800.000 UI/ml; 81% tinham infecção pelo VHC de genótipo 1; 76% tinham alelos IL28B não CC (CT ou TT) e 1% tinham cirrose conhecida. A maior parte dos pacientes (84%) tinha sido infectada por transmissão vertical.

A taxa de RVS12 foi de 98% globalmente (98% [78/80] em pacientes sem exposição anterior ao tratamento e 100% [20/20] em pacientes anteriormente tratados). Um total de 2 em 100 pacientes (2%), ambos sem exposição anterior ao tratamento, não obtiveram uma RVS12 (devido à perda de seguimento). Nenhum paciente teve falha virológica (ver item POSOLOGIA E MODO DE USAR para informações sobre utilização pediátrica).

#### - Referências bibliográficas

Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014a; 370 (16):1483-93.

Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection [Supplementary Appendix]. *N Engl J Med* 2014b:1-15.

- Balistreri WF, Murray KF, Rosenthal P, et al. The Safety and Effectiveness of Ledipasvir2Sofosbuvir in Adolescents 12-17 Years Old With Hepatitis C Virus Genotype 1 Infection *Hepatology*. 2017;66(2):371–378.
- Bourliere M, Bronowicki JP, De Ledinghen V, Hezode C, Zoulim F, Mathurin P, et al. Ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin to treat patients with HCV genotype 1 infection and cirrhosis non-responsive to previous protease-inhibitor therapy: a randomised, double-blind, phase 2 trial (SIRIUS). *Lancet Infect Dis* 2015; 15: 397–404
- Charlton M, Everson GT, Flamm SL, Kumar P, Landis C, Brown Jr RS, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir Plus Ribavirin for Treatment of HCV Infection in Patients with Advanced Liver Disease. *Gastroenterology* 2015:649-59.
- Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med* 2014; 370 (20):1879-88.
- Manns M, Samuel D, Gane EJ, Mutimer D, et al. Ledipasvir and sofosbuvir plus ribavirin in patients with genotype 1 or 4 hepatitis C virus infection and advanced liver disease: a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Infect Dis*. 2016 Jun;16(6):685-97.
- Naggie S, Cooper C, Saag M, Workowski K, Ruane P, Towner WJ, et al. Ledipasvir and Sofosbuvir for HCV in Patients Coinfected with HIV-1. *N Engl J Med* 2015:705-13.
- Osinusi A, Townsend K, Kohli A, Nelson A, Seamon C, Meissner EG, et al. Virologic Response Following Combined Ledipasvir and Sofosbuvir Administration in Patients With HCV Genotype 1 and HIV Co-infection. *JAMA* 2015; 313 (12):1232-9.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

#### Propriedades farmacodinâmicas

##### - Mecanismo de ação

Ledipasvir é um inibidor do VHC voltado à proteína NS5A do VHC, que é essencial tanto para a replicação do RNA quanto para a montagem dos virions do VHC. A confirmação bioquímica da inibição da NS5A pelo ledipasvir não é possível atualmente visto que a NS5A não tem função enzimática. Estudos de seleção de resistência in vitro e de resistência cruzada indicam que ledipasvir tem como alvo a NS5A como seu modo de ação.

Sofosbuvir é um inibidor pan-genotípico da RNA polimerase dependente de RNA NS5B do VHC, que é essencial para a replicação viral. Sofosbuvir é um pró-fármaco de nucleotídeos que sofre metabolismo intracelular para formar o análogo de trifosfato uridina farmacologicamente ativo (GS 461203), que pode ser incorporado ao RNA do VHC pela polimerase NS5B e atua como um terminador da cadeia. O GS-461203 (o metabólito ativo do sofosbuvir) não é nem um inibidor das polimerases de DNA e RNA humanas nem um inibidor de RNA polimerase mitocondrial.

##### - Atividade antiviral

Os valores de EC<sub>50</sub> de ledipasvir e sofosbuvir contra replicons completos ou replicons quiméricos que codificam as sequências da NS5A e NS5B de isolados clínicos são detalhados na Tabela 11. A presença de 40% de soro humano não teve efeito sobre a atividade anti-VHC de sofosbuvir, mas reduziu a atividade anti-VHC de ledipasvir em 12 vezes contra replicons de VHC de genótipo 1a.

Tabela 11: Atividade de ledipasvir e sofosbuvir contra replicons quiméricos

Replicons dos genótipos	Atividade de ledipasvir (EC <sub>50</sub> , nM)		Atividade de sofosbuvir (EC <sub>50</sub> , nM)	
	Replicons estáveis	Replicons transitórios de NS5A  Mediana (variação) <sup>a</sup>	Replicons estáveis	Replicons transitórios de NS5B  Mediana (variação) <sup>a</sup>
Genótipo 1a	0,031	0,018 (0,009 a 0,085)	40	62 (29 a 128)
Genótipo 1b	0,004	0,006 (0,004 a 0,007)	110	102 (45 a 170)
Genótipo 2a	21-249	-	50	29 (14 a 81)
Genótipo 2b	16-530 <sup>b</sup>	-	15 <sup>b</sup>	-
Genótipo 3a	168	-	50	81 (24 a 181)
Genótipo 4a	0,39	-	40	-
Genótipo 4d	0,60	-	-	-
Genótipo 5a	0,15 <sup>b</sup>	-	15 <sup>b</sup>	-
Genótipo 6a	1,1 <sup>b</sup>	-	14 <sup>b</sup>	-
Genótipo 6e	264 <sup>b</sup>	-	-	-

a. Replicons transitórios que transportam NS5A ou NS5B de pacientes isolados.

b. Replicons quiméricos que transportam os genes NS5A do genótipo 2b, 5a, 6a e 6e foram usados para testar ledipasvir enquanto os replicons quiméricos que transportam genes NS5B do genótipo 2b, 5a ou 6a foram usados para testar sofosbuvir.

#### -Resistência

##### Em cultura de células

Replicons de VHC com suscetibilidade reduzida a ledipasvir foram selecionados em cultura de células para o genótipo 1a e 1b. Suscetibilidade reduzida a ledipasvir foi associada com a substituição primária da NS5A Y93H tanto no genótipo 1a quanto no 1b. Adicionalmente uma substituição Q30E desenvolveu-se nos replicons de genótipo 1a. Mutagênese sítio-dirigida das variantes associadas à resistência (RAVs) na NS5A mostrou que as substituições conferindo uma mudança > 100 e ≤ 1.000 vezes na suscetibilidade a ledipasvir são Q30H/R, L31I/M/V, P32L e Y93T no genótipo 1a e P58D e Y93S no genótipo 1b; e as substituições conferindo uma mudança > 1.000 vezes são M28A/G, Q30E/G/K, H58D, Y93C/H/N/S no genótipo 1a e A92K e Y93H no genótipo 1b.

Replicons de VHC com suscetibilidade reduzida a sofosbuvir foram selecionados em cultura de células para múltiplos genótipos incluindo 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a e 6a. A suscetibilidade reduzida a sofosbuvir foi associada com a substituição primária da NS5B S282T em todos os replicons dos genótipos examinados. Mutagênese sítio-dirigida à substituição S282T em replicons de 8 genótipos conferiu suscetibilidade 2 a



18 vezes reduzida a sofosbuvir e reduziu a capacidade de replicação viral em 89% a 99% em comparação com o tipo selvagem correspondente.

Em estudos clínicos – Genótipo 1

Em uma análise agrupada de pacientes que receberam ledipasvir/sofosbuvir em estudos de Fase 3 (ION-3, ION-1 and ION-2), 37 pacientes (29 com genótipo 1a e 8 com genótipo 1b) foram qualificados para análise de resistência devido a falha virológica ou descontinuação precoce da medicação de estudo e que tinham RNA de VHC > 1.000 IU/mL. Os dados de sequenciamento de NS5A e NS5B pós-fase basal (limite do ensaio de 1%) estavam disponíveis para 37/37 e 36/37 pacientes, respectivamente.

As RAVs na NS5A foram observadas em isolados pós-basais de 29/37 pacientes (22/29 com genótipo 1a e 7/8 com genótipo 1b) não alcançaram resposta virológica sustentada (RVS). Dos 29 pacientes com genótipo 1a que se qualificaram para os testes de resistência, 22/29 (76%) pacientes eram portadores de uma ou mais RAVs na NS5A nas posições K24, M28, Q30, L31, S38 e Y93 na falha, enquanto os restantes 7/29 pacientes não tiveram RAVs na NS5A detectadas na falha. As variantes mais comuns foram Q30R, Y93H e L31M. Dos 8 pacientes com genótipo 1b que se qualificaram para os testes de resistência, 7/8 (88%) eram portadores de uma ou mais RAVs na NS5A nas posições L31 e Y93 na falha, enquanto 1/8 pacientes não tiveram RAVs na NS5A na falha. A variante mais comum foi Y93H. Entre os 8 pacientes que não apresentaram RAVs na NS5A na falha, 7 pacientes receberam 8 semanas de tratamento (n = 3 com ledipasvir/sofosbuvir; n = 4 com ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina) e 1 paciente recebeu ledipasvir/sofosbuvir por 12 semanas. Nas análises fenotípicas, isolados pós-basais de pacientes que eram portadores de RAVs na NS5A na falha mostraram suscetibilidade reduzida de 20 até pelo menos 243 vezes (a dose mais elevada testada) a ledipasvir. A mutagênese sítio-dirigida da substituição Y93H tanto no genótipo 1a quanto no 1b bem como das substituições Q30R e L31M no genótipo 1a conferiram suscetibilidade reduzida a ledipasvir (mudança na EC<sub>50</sub> variando de 544 vezes a 1.677 vezes).

A substituição S282T na NS5B associada à resistência a sofosbuvir não foi detectada em nenhum isolado de falha virológica dos estudos de Fase 3. Contudo, a substituição S282T na NS5B em combinação com as substituições L31M, Y93H e Q30L na NS5A foram detectadas em um paciente na falha após 8 semanas de tratamento com ledipasvir/sofosbuvir a partir de um estudo de Fase 2 (LONESTAR). Esse paciente foi subsequentemente retratado com ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina por 24 semanas e alcançou RVS após o retratamento.

No estudo SIRIUS (veja item “RESULTADOS DE EFICÁCIA”) 5 pacientes com infecção pelo VHC genótipo 1 recidivaram após tratamento com ledipasvir/sofosbuvir com ou sem ribavirina. Observaram-se RAVs da NS5A da recidiva em 5/5 pacientes (por genótipo 1a: Q30R/H + L31M/V [1] e Q30R [=1]; para genótipo 1b: Y93H [n=3]).

No estudo SOLAR-1 (veja item “RESULTADOS DE EFICÁCIA”), 13 pacientes com infecção do genótipo 1 recidivaram após tratamento com ledipasvir/sofosbuvir com ribavirina. Observaram-se RAVs da NS5A da recidiva em 11/13 pacientes (com o genótipo 1a: Q30R isolada [n = 2], Y93C [n = 1], Y93H/C [n = 2], Q30R + H58D [n = 1], M28T + Q30H [n = 1]; com o genótipo 1b: Y93H [n = 3], Y93H/C [n = 1]).

- Efeito das variantes associadas à resistência ao VHC na fase basal sobre o resultado do tratamento

Genótipo 1:

Análises foram conduzidas para explorar a associação entre as RAVs na NS5A pré-existentes na fase basal e o resultado do tratamento. Na análise agrupada dos estudos de Fase 3, 16% dos pacientes apresentavam RAVs na NS5A na fase basal identificadas por população ou sequenciamento

independentemente do subtipo. As RAVs na NS5A na fase basal estavam super-representada em pacientes que experimentaram recaídas nos estudos de Fase 3 (ver “RESULTADOS DE EFICÁCIA”).

Após 12 semanas de tratamento com ledipasvir/sofosbuvir (sem ribavirina) em pacientes anteriormente tratados (braço 1 do estudo ION-2), 4/4 pacientes com RAVs da NS5A basal que conferiram uma alteração  $\leq 100$  vezes relativamente ao ledipasvir atingiram uma RVS. No mesmo braço de tratamento, em pacientes com VARs da NS5A basais que conferiram uma alteração  $> 100$  vezes superior, ocorreu recidiva em 4/13 (31%), em comparação com 3/95 (3%) em pacientes sem RVAs basal ou sem RVAs conferindo uma alteração  $\leq 100$  vezes.

Após 12 semanas de tratamento com ledipasvir/sofosbuvir com ribavirina em pacientes já tratados anteriormente com cirrose descompensada (SIRIUS, n=77), 8/8 pacientes com RAVs da NS5A basal que obtendo  $>100$  reduzindo a suscetibilidade para o ledipasvir alcançar SVR12.

O grupo de RAVs na NS5A que conferiu mudança  $> 100$  vezes e que foi observado em pacientes englobou as seguintes substituições no genótipo 1a (M28A, Q30H/R/E, L31M/V/I, H58D, Y93H/N/C) ou no genótipo 1b (Y93H). A proporção destas RAVs na NS5A na fase basal observada com sequenciamento profundo variou de muito baixa (limite para o ensaio = 1%) até alta (parte principal da população plasmática).

A substituição S282T associada à resistência ao sofosbuvir não foi detectada na sequência da NS5B na fase basal de nenhum paciente nos estudos de Fase 3 por população ou sequenciamento profundo. A RVS foi alcançada em todos os 24 pacientes (n = 20 com L159F+C316N; n = 1 com L159F e n = 3 com N142T) que tinham variantes associadas à resistência aos inibidores nucleotídeos da NS5B na fase basal.

Após o tratamento com ledipasvir/sofosbuvir com ribavirina durante 12 semanas em pacientes pós-transplante hepático com doença hepática compensada (SOLAR-1), nenhum (n = 8) dos pacientes com RAVs da NS5A no início do estudo, que conferiram uma alteração  $> 100$  vezes superior ao ledipasvir, recidivou. Após o tratamento com ledipasvir/sofosbuvir com ribavirina durante 12 semanas em pacientes com doença descompensada (independentemente da relação com o transplante hepático), 3/7 pacientes com RAVs da NS5A no início do estudo, que conferiram uma sensibilidade  $> 100$  vezes inferior ao ledipasvir, recidivaram, em comparação com 4/68 pacientes sem RAVs no início do estudo ou com RAVs que conferiram uma sensibilidade  $\leq 100$  vezes inferior ao ledipasvir.

#### - Resistência cruzada

Ledipasvir apresentou uma atividade completa contra a substituição S282T na NS5B associada à resistência a sofosbuvir, enquanto todas as substituições na NS5A associadas à resistência ao ledipasvir foram completamente sensíveis ao sofosbuvir. Tanto sofosbuvir quanto ledipasvir foram completamente ativos contra substituições associadas a resistência a outras classes de antivirais de ação direta com diferentes mecanismos de ação, como inibidores não nucleosídeos da NS5B e inibidores da protease NS3. As substituições na NS5A que conferem resistência ao ledipasvir podem reduzir a atividade antiviral de outros inibidores da NS5A.

#### Propriedades farmacocinéticas

##### - Absorção

Após administração oral de ledipasvir/sofosbuvir a pacientes infectados com VHC, o pico da concentração plasmática mediana de ledipasvir foi observado 4,0 horas após a administração. O sofosbuvir foi rapidamente absorvido e o pico da concentração plasmática mediana foi observado

aproximadamente 1 hora após a administração. O pico da concentração plasmática mediana de GS-331007 foi observado 4 horas após a administração.

Com base na análise farmacocinética de população em pacientes com infecção por VHC, a média geométrica da  $ASC_{0-24}$  no estado de equilíbrio dinâmico de ledipasvir (n = 2.113), sofosbuvir (n = 1.542), e GS-331007 (n = 2.113) foram 7.290, 1.320 e 12.000 ng•h/mL, respectivamente. As  $C_{max}$  no estado de equilíbrio dinâmico para ledipasvir, sofosbuvir e GS-331007 foram 323, 618 e 707 ng/mL, respectivamente. As  $ASC_{0-24}$  e  $C_{max}$  de sofosbuvir e GS-331007 foram semelhantes em indivíduos adultos saudáveis e em pacientes com infecção por VHC. Em relação aos indivíduos saudáveis (n = 191), a  $ASC_{0-24}$  e a  $C_{max}$  de ledipasvir foram 24% menores e 32% menores, respectivamente, em pacientes infectados por VHC. A  $ASC$  de ledipasvir é proporcional à dose no intervalo de doses de 3 a 100 mg. As  $ASC$ s de sofosbuvir e GS-331007 são quase proporcionais à dose no intervalo de doses de 200 mg a 400 mg.

#### Efeitos do alimento

Em relação às condições de jejum, a administração de uma dose única de ledipasvir/sofosbuvir com uma refeição moderadamente gordurosa ou rica em gorduras aumentou a  $ASC_{0-inf}$  de sofosbuvir em aproximadamente 2 vezes, mas não afetou significativamente a  $C_{max}$  de sofosbuvir. As exposições a GS-331007 e ledipasvir não foram alteradas na presença de qualquer tipo de refeição. Harvoni pode ser administrado independentemente dos alimentos.

#### - Distribuição

Ledipasvir é > 99,8% ligado às proteínas do plasma humano. Após uma dose única de 90 mg de ledipasvir marcado com [<sup>14</sup>C] em indivíduos saudáveis, a razão sangue:plasma de radioatividade do [<sup>14</sup>C] variou entre 0,51 e 0,66.

Sofosbuvir é aproximadamente 61 a 65% ligado às proteínas do plasma humano e a ligação é independente da concentração de droga em um intervalo de 1 µg/mL a 20 µg/mL. A ligação à proteína de GS 331007 foi mínima no plasma humano. Após uma única dose de 400 mg de sofosbuvir marcado com [<sup>14</sup>C] em indivíduos saudáveis, a razão sangue:plasma de radioatividade do [<sup>14</sup>C] foi de aproximadamente 0,7.

#### - Biotransformação

Não se observou, in vitro, um metabolismo detectável de ledipasvir por CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4 humanas. Foram observadas evidências de metabolismo oxidativo lento por um mecanismo desconhecido. Após uma dose única de 90 mg de [<sup>14</sup>C]-ledipasvir, a exposição sistêmica foi quase exclusivamente devida à droga original (> 98%). Ledipasvir inalterado também é a principal forma presente nas fezes.

Sofosbuvir é altamente metabolizado no fígado para formar o análogo do nucleosídeo farmacologicamente ativo trifosfato GS 461203. O metabólito ativo não é observado. A via de ativação metabólica envolve hidrólise sequencial da porção de éster carboxílico catalisada pela cathepsina A humana ou carboxilesterase 1 e clivagem fosforamidata pela proteína com tríade de histidina de ligação à nucleotídeo 1 seguida por fosforilação pela via da biossíntese do nucleótido pirimídico. A desfosforilação resulta na formação do metabólito nucleosídeo GS 331007 que não pode ser eficientemente refosforilado e não tem atividade anti-VHC invitro. Na associação ledipasvir/sofosbuvir, o GS-331007 é responsável por aproximadamente 85% da exposição sistêmica total.

#### - Eliminação

Após uma única dose oral de 90 mg de [<sup>14</sup>C]-ledipasvir, a recuperação total média da radioatividade [<sup>14</sup>C] nas fezes e na urina foi de 87%, com a maior parte da dose radioativa recuperada a partir das fezes (86%). Ledipasvir inalterado excretado nas fezes foi responsável por uma média de 70% da dose administrada e o metabólito oxidativo M19 foi responsável por 2,2% da dose. Esses dados sugerem que a excreção biliar de ledipasvir inalterado é uma importante via de eliminação com excreção renal sendo uma via menor (aproximadamente 1%). A meia-vida terminal mediana de ledipasvir em voluntários saudáveis após administração de ledipasvir/sofosbuvir em jejum foi de 47 horas.

Após dose oral única de 400 mg de [<sup>14</sup>C]-sofosbuvir, a recuperação total média da dose foi superior a 92%, compreendendo aproximadamente 80%, 14%, e 2,5% recuperados na urina, fezes, e no ar expirado, respectivamente. A maior parte da dose de sofosbuvir recuperada na urina foi GS-331007 (78%) enquanto 3,5% foi recuperada como sofosbuvir. Esses dados indicam que a depuração (clearance) renal é a principal via de eliminação para GS-331007 com uma grande parte secretada ativamente. As meias-vidas terminais medianas de sofosbuvir e GS-331007 após administração de ledipasvir/sofosbuvir foram de 0,5 e 27 horas, respectivamente.

O ledipasvir e sofosbuvir não são substratos dos transportadores de captação hepática, transportador do cátion orgânico (OCT) 1, polipeptídeo de transporte do ânion orgânico (OATP) 1B1 ou OATP1B3. O GS-331007 não é um substrato para os transportadores renais incluindo transportador de ânion orgânico (OAT) 1 ou OAT3 ou OCT2.

#### - Potencial de ledipasvir/sofosbuvir afetar outros medicamentos in vitro

Nas concentrações alcançadas na clínica, ledipasvir não é um inibidor de transportadores hepáticos incluindo o OATP 1B1 ou 1B3, BSEP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, extrusão de múltiplos fármacos e compostos tóxicos (MATE) 1, proteína associada à resistência a múltiplos fármacos (MRP) 2 ou MRP4. O sofosbuvir e GS-331007 não são inibidores dos transportadores de fármacos P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 e GS-331007 não é um inibidor de OAT1, OCT2 e MATE1.

O sofosbuvir e GS-331007 não são inibidores ou indutores das enzimas do CYP ou da enzima uridina difosfato glicuronosiltransferase (UGT) 1A1.

#### - Farmacocinética em populações especiais

##### Etnia e sexo

Não foram identificadas diferenças farmacocinéticas clinicamente relevantes devido à etnia para ledipasvir, sofosbuvir ou GS-331007. Não foram identificadas diferenças farmacocinéticas clinicamente relevantes devido ao sexo para sofosbuvir ou GS-331007.

A ASC e a C<sub>max</sub> do ledipasvir foram respectivamente 77% e 58% mais elevadas em mulheres do que nos homens; contudo, a relação entre sexo e exposições a ledipasvir não foi considerada clinicamente relevante.

##### Idosos

Uma análise farmacocinética de população em pacientes infectados por VHC mostrou que dentro da faixa etária analisada (18 a 80 anos), a idade não teve um efeito clinicamente relevante sobre a exposição a ledipasvir, sofosbuvir ou GS-331007. Os estudos clínicos com ledipasvir/sofosbuvir incluíram 235 pacientes (8,6% do número total de pacientes) com idade igual ou superior a 65 anos.

### Comprometimento renal

A farmacocinética de ledipasvir foi estudada com uma dose única de 90 mg de ledipasvir em pacientes negativos para VHC com comprometimento renal grave (eTFG < 30 mL/min pelo Cockcroft-Gault, mediana [variação] CrCl 22 [17-29] mL/min). Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na farmacocinética de ledipasvir entre indivíduos saudáveis e pacientes com comprometimento renal grave.

A farmacocinética de sofosbuvir foi estudada em pacientes negativos para VHC com comprometimento renal leve (eTFG  $\geq$  50 e < 80 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), moderado (eTFG  $\geq$  30 e < 50 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), grave (eTFG < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) e pacientes com Doença Renal em Estágio Final (DREF) necessitando hemodiálise após uma dose única de 400 mg de sofosbuvir. Em relação aos pacientes com função renal normal (eTFG > 80 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), a ASC<sub>0-inf</sub> de sofosbuvir foi 61%, 107% e 171% maior no comprometimento renal leve, moderado e grave, enquanto a ASC<sub>0-inf</sub> de GS-331007 foi 55%, 88% e 451% maior, respectivamente. Em pacientes com DREF, em relação aos pacientes com função renal normal, a ASC<sub>0-inf</sub> de sofosbuvir foi 28% maior quando sofosbuvir foi administrado 1 hora antes da hemodiálise em comparação com 60% maior quando sofosbuvir foi administrado 1 hora após a hemodiálise. A ASC<sub>0-inf</sub> de GS-331007 em pacientes com DREF que receberam sofosbuvir 1 hora antes ou 1 hora após a hemodiálise foi pelo menos 10 vezes e 20 vezes maior, respectivamente. GS-331007 é removido eficientemente pela hemodiálise com um coeficiente de extração de aproximadamente 53%. Após uma dose única de 400 mg de sofosbuvir, uma hemodiálise de 4 horas removeu 18% da dose de sofosbuvir administrado. A segurança e a eficácia de sofosbuvir não foram estabelecidas em pacientes com comprometimento renal grave ou DREF.

### Comprometimento hepático

A farmacocinética de ledipasvir foi estudada com uma dose única de 90 mg de ledipasvir em pacientes negativos para VHC com comprometimento hepático grave (CTP classe C). A exposição plasmática de ledipasvir (ASC<sub>inf</sub>) foi semelhante em pacientes com comprometimento hepático grave e os pacientes controle com função hepática normal. Uma análise farmacocinética de população em pacientes infectados por VHC indicou que a cirrose não teve efeito clinicamente relevante sobre a exposição ao ledipasvir.

A farmacocinética do sofosbuvir foi estudada após administração por 7 dias de 400 mg de sofosbuvir em pacientes infectados por VHC com comprometimento hepático moderado e grave (CTP classe B e C). Em relação aos pacientes com função hepática normal, a ASC<sub>0-24</sub> de sofosbuvir foi 126% e 143% maior no comprometimento hepático moderado e grave, enquanto a ASC<sub>0-24</sub> de GS-331007 foi 18% e 9% maior, respectivamente. Uma análise farmacocinética de população em pacientes infectados por VHC indicou que a cirrose não teve efeito clinicamente relevante sobre a exposição a sofosbuvir e GS-331007.

### Peso corpóreo

O peso corpóreo não teve um efeito significativo sobre a exposição a sofosbuvir de acordo com uma análise farmacocinética de população. A exposição a ledipasvir diminuiu com o aumento do peso corpóreo, mas o efeito não é considerado como sendo clinicamente relevante.

### População pediátrica

A exposição ao ledipasvir, ao sofosbuvir e ao GS-331007 em adolescentes com 12 a < 18 anos de idade foram semelhantes àquelas observadas em adultos em estudos de Fase 2/3, após administração de ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg). A farmacocinética do ledipasvir, do sofosbuvir e do GS-331007 não foi estabelecida em pacientes pediátricos com < 12 anos de idade (ver POSOLOGIA E MODO DE USAR).- Dados de segurança pré-clínica

### Ledipasvir

Não foram identificados órgãos alvo de toxicidade em estudos em rato e cachorros com ledipasvir, em exposições de AUC aproximadamente 7 vezes à exposição humana na dose clínica recomendada.

O ledipasvir não foi genotóxico em uma bateria de ensaios *in vitro* ou *in vivo*, incluindo mutagenicidade bacteriana, aberração cromossômica utilizando linfócitos do sangue humano periférico e em ensaios de micronúcleo de ratos *in vivo*.

O ledipasvir não foi carcinogênico em 6 meses em estudos com camundongos *rash 2* transgênicos expostos até 26 vezes mais que a exposição humana. O estudo de carcinogênese em ratos está em andamento.

O ledipasvir não teve efeitos adversos no acasalamento e fertilidade. Em ratos fêmea, o número médio de corpos lúteos e de locais de implantação diminuíram ligeiramente em exposições maternas 6 vezes maior à exposição em seres humanos na dose clínica recomendada. No nível de efeito não observado, a exposição AUC ao ledipasvir foi aproximadamente 7 e 3 vezes maior à exposição humana na dose clínica recomendada, respectivamente em machos e fêmeas.

Não se observaram efeitos teratogênicos nos estudos de toxicidade do desenvolvimento de ratos e coelhos com o ledipasvir.

Em um estudo pré e pós-natal em ratos, em uma dose matematicamente tóxica, a prole em desenvolvimento dos ratos apresentou uma diminuição do peso corporal médio e aumento de peso corporal médio, quando expostos *in útero* (através de administração materna) e durante a lactação (através do leite materno) em exposição materna 4 vezes superior à exposição em seres humanos na dose clínica recomendada. Não ocorreram efeitos na sobrevivência, no desenvolvimento físico e comportamental e na atividade reprodutiva da descendência em exposições maternas semelhantes à exposição em seres humanos na dose clínica recomendada.

Quando administrado a ratos fêmea lactantes, o ledipasvir foi encontrado no plasma dos ratos em aleitamento provavelmente devido à excreção de ledipasvir através do leite.

#### Sofosbuvir

Em estudos de toxicologia em dose repetida em rato e cachorro, doses elevadas da mistura diastereoisomérica na razão de 1:1 causaram eventos adversos hepáticos (cão) e cardíacos (rato) e reações gastrointestinais (cão). Não foi possível detectar a exposição ao sofosbuvir nos estudos com roedores, provavelmente devido à elevada atividade das esterasas; contudo, a exposição ao metabolito principal GS-331007 com doses que causam eventos adversos foi 16 vezes superior (rato) e 71 vezes superior (cão) à exposição clínica com 400 mg de sofosbuvir. Não foram observadas alterações hepáticas ou cardíacas em estudos de toxicidade crônica com exposições 5 vezes superiores (rato) e 16 vezes superiores (cão) à exposição clínica. Não foram observadas alterações hepáticas ou cardíacas nos estudos de carcinogenicidade de 2 anos com exposições 17 vezes superiores (camundongo) e 9 vezes superiores (rato) à exposição clínica.

O sofosbuvir não foi genotóxico em uma bateria de ensaios *in vitro* ou *in vivo*, incluindo mutagenicidade bacteriana, aberração cromossômica utilizando linfócitos do sangue humano periférico e em ensaios de micronúcleos em camundongos *in vivo*.

Os estudos de carcinogenicidade em camundongos e ratos não indicam haver qualquer potencial carcinogênico de sofosbuvir administrado em doses até 600 mg/kg/dia em camundongos e 750 mg/kg/dia no rato. A exposição ao GS-331007 nestes estudos foi de até 17 vezes superior (camundongo) e 9 vezes superior (rato) à exposição clínica com 400 mg de sofosbuvir.

O sofosbuvir não teve efeitos na viabilidade embrionária ou na fertilidade no rato e não foi teratogênico nos estudos do desenvolvimento no rato e no coelho. Não foram comunicados efeitos adversos no comportamento, reprodução ou desenvolvimento na descendência no rato. Nos estudos no coelho, a exposição ao sofosbuvir foi 6 vezes superior à exposição clínica esperada. Nos estudos no rato, não foi possível determinar a exposição ao sofosbuvir, mas as margens de exposição com base no principal metabolito humano foram aproximadamente 5 vezes superiores à exposição clínica com 400 mg de sofosbuvir.

Substâncias derivadas do sofosbuvir foram transferidas através da placenta em ratos gestantes e para o leite de ratos lactantes.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado em pacientes com histórico de hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes listados no item Composição.

Harvoni não deve ser coadministrado com rosuvastatina (ver “INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

- Uso com indutores da P-gp potentes

Medicamentos que são potentes indutores da P glicoproteína (P-gp) no intestino (rifampicina, rifabutina, erva-de-são-joão [*Hypericum perforatum*], carbamazepina, fenobarbital e fenitoína). A coadministração irá reduzir significativamente as concentrações plasmáticas de ledipasvir e sofosbuvir e poderia resultar em perda da eficácia de Harvoni (ver item “INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

**Gravidez - Harvoni em combinação com ribavirina (Categoria X).**

**Harvoni em combinação com ribavirina não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.**

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Harvoni não deve ser administrado concomitantemente com outros medicamentos contendo sofosbuvir.

- Atividade genótipo-específica

Os dados clínicos para suportar o uso de Harvoni em pacientes infectados com VHC genótipo 3 são limitados. A eficácia relativa de um regime de 12 semanas compreendendo ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina, em comparação com um regime de 24 semanas de sofosbuvir + ribavirina não foi investigada. Os dados clínicos para suportar o uso de Harvoni em pacientes infectados com VHC genótipo 2, 3, 4, 5 e 6 são limitados .

- Bradicardia grave e bloqueio cardíaco

Casos de bradicardia grave e bloqueio cardíaco foram observados quando Harvoni é administrado concomitantemente com amiodarona, com ou sem outros medicamentos que diminuem a frequência cardíaca. O mecanismo não foi estabelecido.

A administração concomitante da amiodarona foi limitada através do desenvolvimento clínico do sofosbuvir em associação com antivirais de ação direta (DAA). Os casos são potencialmente fatais, assim, a amiodarona só deve ser administrada em pacientes em tratamento com Harvoni quando outros antiarrítmicos alternativos não são tolerados ou são contraindicados.

No caso da administração concomitante da amiodarona ser considerada necessária, recomenda-se que os pacientes sejam atentamente monitorados quando iniciarem o tratamento com Harvoni. Os pacientes identificados como estando em alto risco de bradiarritmia devem ser continuamente monitorados durante 48 horas num contexto clínico adequado.

Devido à longa meia-vida da amiodarona, pacientes devem ser monitorados apropriadamente após alguns meses após a descontinuação do uso de amiodarona e iniciarão o tratamento com Harvoni.

Todos os pacientes que receberam Harvoni em associação com a amiodarona, com ou sem outros medicamentos que diminuem a frequência cardíaca, devem ser alertados para os sintomas de bradicardia e bloqueio cardíaco e devem procurar um médico com urgência caso apresente algum desses sintomas.

- Tratamento de pacientes com exposição prévia a antivirais de ação direta contra o VHC

Em pacientes que não responderam ao tratamento com ledipasvir/sofosbuvir, observa-se, que na maioria dos casos, uma seleção de mutações em NS5A associadas à resistência que diminuem substancialmente a sensibilidade ao ledipasvir (ver item “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS”). Dados limitados indicam que tais mutações na NS5A não revertem em longo prazo. Atualmente não existem dados para suportar a eficácia do retratamento de pacientes que não responderam a ledipasvir/sofosbuvir com um regime subsequente que contém um inibidor da NS5A. Semelhantemente, não existem atualmente dados para suportar a efetividade de inibidores da protease NS3/4A em pacientes que previamente não tiveram sucesso com terapia anterior que incluiu um inibidor da protease NS3/4A. Esses pacientes podem, portanto ser dependentes de outras classes de fármacos para a eliminação da infecção pelo VHC. Consequentemente, deve-se considerar tratamento mais longo para pacientes com opções de retratamento subsequente incertas.

- Comprometimento renal

Não é necessário ajuste de dose de Harvoni para pacientes com comprometimento renal leve ou moderado. A segurança de Harvoni não foi avaliada em pacientes com comprometimento renal grave (taxa de filtração glomerular estimada [eTFG] < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou doença renal em estágio final (DREF) requerendo hemodiálise. Ao usar Harvoni em combinação com ribavirina consulte também na bula do medicamento ribavirina para pacientes com depuração (clearance) de creatinina (CrCl) < 50 mL/min (ver subitem “Propriedades Farmacocinéticas”).

- Pacientes com cirrose descompensada e/ou que estão esperando transplante de fígado ou pós-transplante de fígado

A eficácia de ledipasvir/sofosbuvir em pacientes infectados pelo VHC de genótipo 5 e genótipo 6 com cirrose descompensada e/ou que estão esperando transplante de fígado ou pós-transplante de fígado não foi investigada. O tratamento com Harvoni deve ser orientado por uma avaliação dos potenciais riscos e benefícios para o paciente individualmente.



- Risco de reativação do vírus da hepatite B em pacientes coinfectados com VHC e VHB

A reativação do vírus da hepatite B (VHB) foi reportada em pacientes coinfectados com VHC e VHB que estavam em tratamento ou tinham concluído o tratamento de VHC com medicamentos antivirais de ação direta, e que não estavam recebendo terapia antiviral para VHB. Alguns casos resultaram em hepatite fulminante, insuficiência hepática e morte. Foram reportados casos de pacientes que são HBsAg positivo e também em pacientes com evidência sorológica de infecção de VHB resolvida (ou seja, HBsAg negativo e positivo de anti-HBc). A reativação do VHB também foi relatada em pacientes recebendo certos agentes imunossupressores ou quimioterápicos; o risco de reativação do VHB associado com o tratamento com antivirais de ação direta do VHC pode ser aumentado nestes pacientes.

A reativação do VHB é caracterizada por um aumento abrupto na replicação do VHB manifestando-se como um rápido aumento no nível plasmático de DNA do VHB. Em pacientes com infecção por VHB resolvida, pode ocorrer o reaparecimento de HBsAg. A reativação da replicação do VHB pode ser acompanhada por hepatite, ou seja, aumentos nos níveis de aminotransferase e, em casos graves, podem ocorrer aumentos nos níveis de bilirrubina, falência hepática e morte.

Todos os pacientes devem ser testados para a evidência da atual ou prévia de infecção pelo VHB por meio da mensuração do HBsAg e anti-HBc, antes de iniciar o tratamento do VHC com Harvoni. Em pacientes com evidência sorológica de infecção pelo VHB, deve-se realizar o monitoramento clínico e dos sinais laboratoriais do aumento da hepatite ou reativação do VHB durante o tratamento do VHC com HARVONI e durante o acompanhamento pós-tratamento. Iniciar o adequado monitoramento do paciente para infecção pelo HBV, conforme clinicamente indicado.

- Uso com indutores P-gp moderados

Medicamentos que são moderados indutores no intestino (por exemplo, oxcarbamazepina) podem reduzir as concentrações plasmáticas de ledipasvir e sofosbuvir, levando à redução do efeito terapêutico de Harvoni. A coadministração desses medicamentos com Harvoni não é recomendada (ver item “INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

- Uso com certos regimes antirretrovirais no HIV

Verificou-se que Harvoni aumentou a exposição a tenofovir, especialmente quando usado em conjunto com um regime para HIV contendo fumarato de tenofovir desoproxila e um potenciador farmacocinético (ritonavir ou cobicistate). A segurança do fumarato de tenofovir desoproxila no contexto terapêutico de Harvoni e um potenciador farmacocinético não foi estabelecida. Os potenciais riscos e benefícios associados à coadministração de Harvoni com o comprimido de combinação de dose fixa contendo elvitegravir/cobicistate/entricitabina/ fumarato de tenofovir desoproxila ou fumarato de tenofovir desoproxila administrado em conjunto com um inibidor da protease do HIV potencializado (por exemplo, atazanavir ou darunavir) devem ser considerados, particularmente em pacientes com maior risco de disfunção renal. Pacientes recebendo Harvoni concomitantemente com elvitegravir/cobicistate/entricitabina/ fumarato de tenofovir desoproxila ou com fumarato de tenofovir desoproxila e um inibidor da protease do HIV potencializado devem ser monitorados para reações adversas associadas a tenofovir. Consulte o texto de bula do medicamento fumarato de tenofovir desoproxila, entricitabina/ fumarato de tenofovir desoproxila, ou de elvitegravir/cobicistate/entricitabina/ fumarato de tenofovir desoproxila para recomendações sobre o monitoramento renal.

- Uso com inibidores da enzima HMG-CoA redutase

A coadministração de Harvoni e inibidores da enzima HMG-CoA redutase (estatinas) pode aumentar significativamente a concentração da estatina, o que aumenta o risco de miopatia e rabdomiólise (ver item “INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

- Coinfecção por VHC/VHB (vírus da hepatite B)

Não existem dados sobre o uso de Harvoni em pacientes com coinfecção por VHC/VHB.

### **Fertilidade, Gravidez e Lactação**

- Mulheres em idade fértil / contracepção no sexo masculino e sexo feminino

Quando Harvoni é usado em combinação com ribavirina, deve ser tomado cuidado extremo para evitar a gravidez nas pacientes do sexo feminino e em parceiras do sexo feminino de pacientes do sexo masculino. Efeitos teratogênicos e embriocidas significativos foram demonstrados em todas as espécies animais expostas à ribavirina. Mulheres em idade fértil ou seus parceiros do sexo masculino devem usar uma forma efetiva de contracepção durante o tratamento e por um período de tempo após a conclusão do tratamento, conforme recomendado no texto de bula do medicamento ribavirina. Consulte o texto de bula do medicamento ribavirina para informações adicionais.

- Gravidez

Não há ou há quantidade limitada de dados (menos que 300 resultados de gravidez) do uso de ledipasvir, sofosbuvir ou Harvoni em mulheres grávidas.

Estudos em animais não indicam efeitos prejudiciais diretos em relação à toxicidade reprodutiva. Não foram observados efeitos significativos sobre o desenvolvimento fetal com ledipasvir ou sofosbuvir em ratos e coelhos. Contudo, não foi possível estimar totalmente as margens de exposição alcançadas para sofosbuvir no rato em relação à exposição em humanos na dose clínica recomendada (ver Dados pré-clínicos de segurança).

Como uma medida de precaução, é preferível evitar o uso de Harvoni durante a gravidez.

### **Categoria B: Harvoni**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

- Amamentação

Não se sabe se ledipasvir ou sofosbuvir e seus metabólitos são excretados no leite humano.

Dados farmacocinéticos disponíveis em animais mostraram excreção de ledipasvir e de metabólitos de sofosbuvir no leite (ver subitem “Dados de segurança pré-clínica” em “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS”).

O risco aos recém-nascidos/lactentes não pode ser excluído. Portanto, Harvoni não deve ser usado durante a amamentação.

- Fertilidade

Não existem dados disponíveis em humanos relativos ao efeito de Harvoni sobre a fertilidade. Estudos com animais não indicam efeitos prejudiciais de ledipasvir ou sofosbuvir sobre a fertilidade.

Se a ribavirina for coadministrada com Harvoni, as contraindicações em relação ao uso de ribavirina durante a gravidez e a amamentação aplicam-se (ver também o texto de bula do medicamento ribavirina).

### **Categoria X: Uso com ribavirina**

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas ou que possam ficar grávidas durante o tratamento.**

- Idosos

Não se justifica ajuste de dose para pacientes idosos (ver subitem “Propriedades Farmacocinéticas” em “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS”).

- Uso pediátrico

A utilização de Harvoni não é recomendada em pacientes pediátricos com < 12 anos de idade, pois a segurança e a eficácia não foram estabelecidas nesta população.

### **Efeitos Sobre a Capacidade de Dirigir e Operar Máquinas**

Harvoni (administrado isoladamente ou em combinação com ribavirina) possui pouca ou nenhuma influência sobre a capacidade de dirigir ou de operar máquinas. Contudo, os pacientes devem ser advertidos de que a fadiga foi mais comum em pacientes que foram tratados com ledipasvir/sofosbuvir em comparação aos que não fizeram uso do medicamento.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

Como Harvoni contém ledipasvir e sofosbuvir, quaisquer interações que tenham sido identificadas com uma destas substâncias ativas individualmente podem ocorrer com Harvoni.

- Potencial de Harvoni afetar outros medicamentos

O ledipasvir é um inibidor in vitro do transportador de fármacos P-gp e da proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP) e pode aumentar a absorção intestinal de substratos coadministrados para esses transportadores. Dados in vitro indicam que o ledipasvir pode ser um indutor fraco de enzimas metabolizadoras, como CYP3A4, CYP2C e UGT1A1. Os compostos que são substratos dessas enzimas podem ter suas concentrações plasmáticas diminuídas quando coadministrados com ledipasvir/sofosbuvir. In vitro, o ledipasvir inibe a CYP3A4 e a UGT1A1 intestinais. Medicamentos que têm um intervalo terapêutico estreito e que são metabolizados por essas isoenzimas devem ser usados com cautela e monitorados cuidadosamente.

- Potencial de outros medicamentos afetarem Harvoni

Ledipasvir e sofosbuvir são substratos do transportador de fármacos P-gp e do BCRP enquanto GS-331007 não é. Medicamentos que são potentes indutores de P-gp (por exemplo, rifampicina, rifabutina, erva-de-são-joão, carbamazepina, fenobarbital e fenitoína) podem reduzir significativamente as concentrações plasmáticas de ledipasvir e sofosbuvir levando à redução do efeito terapêutico de ledipasvir/sofosbuvir e, portanto, são contraindicados com Harvoni (ver item “CONTRAINDICAÇÕES”).

Medicamentos que são moderados indutores de P-gp no intestino (por exemplo, oxcarbamazepina) podem reduzir as concentrações plasmáticas de ledipasvir e sofosbuvir, levando à redução do efeito terapêutico de Harvoni. A coadministração de Harvoni com estes medicamentos não é recomendada “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” A coadministração com medicamentos que inibem a P-gp e/ou a BCRP podem aumentar as concentrações plasmáticas de ledipasvir e sofosbuvir sem aumentar a concentração de GS-331007 no plasma; Harvoni pode ser coadministrado com inibidores de P-gp e/ou de BCRP. Não são esperadas interações medicamentosas clinicamente significativas com ledipasvir/sofosbuvir mediadas pelas enzimas CYP450s ou UGT1A1.

## - Pacientes em tratamento com antagonistas da vitamina K

Como a função hepática pode ser alterada durante o tratamento com Harvoni, recomenda-se um monitoramento rigoroso dos valores da Taxa Padrão Internacional - International Normalised Ratio (INR).

## - Interações entre Harvoni e outros medicamentos

A Tabela 12 fornece uma lista de interações medicamentosas estabelecidas ou potencialmente, clinicamente significativas (onde o intervalo de confiança [IC] de 90% da razão das médias geométricas dos mínimos quadrados [GLSM] estava dentro “↔”, estendido para cima “↑”, ou estendido para baixo “↓” dos limites de equivalência predeterminados). As interações medicamentosas descritas baseiam-se em estudos conduzidos com ledipasvir/sofosbuvir ou ledipasvir e sofosbuvir como agentes individuais, ou são interações medicamentosas previstas que podem ocorrer com ledipasvir/sofosbuvir. A tabela não inclui todas as interações possíveis.

Tabela 12: Interações entre Harvoni e outros medicamentos

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre as concentrações de medicamento.  Razão média (intervalo de confiança de 90%) para ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup>	Recomendação em relação à coadministração com Harvoni
<b>AGENTES REDUTORES ÁCIDOS</b>		
		A solubilidade de ledipasvir diminui conforme o pH aumenta. Espera-se que os medicamentos que aumentam o pH gástrico reduzam a concentração de ledipasvir.
Antiácidos		
por exemplo, hidróxido de alumínio ou magnésio; carbonato de cálcio	Interação não estudada. Esperado: ↓ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Aumento no pH gástrico)	Recomenda-se separar a administração de antiácidos e Harvoni por 4 horas.

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre as concentrações de medicamento.  Razão média (intervalo de confiança de 90%) para ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup>	Recomendação em relação à coadministração com Harvoni
Antagonistas do receptor H <sub>2</sub>		
Famotidina (40 mg em dose única)/ ledipasvir (90 mg em dose única) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg em dose única) <sup>c, d</sup>  Famotidina administrada simultaneamente com Harvoni <sup>d</sup>  Cimetidina <sup>e</sup> Nizatidina <sup>e</sup> Ranitidina <sup>e</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)  (Aumento no pH gástrico)	Os antagonistas do receptor H <sub>2</sub> podem ser administrados simultaneamente ou alternados com Harvoni em uma dose que não exceda as doses comparáveis de 40 mg de famotidina duas vezes ao dia.
Famotidina (40 mg em dose única)/ ledipasvir (90 mg em dose única) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg em dose única) <sup>c, d</sup>  Famotidina administrada 12 horas antes 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)  (Aumento no pH gástrico)	
Inibidores da bomba de prótons		
Omeprazol (20 mg uma vez ao dia)/ ledipasvir (90 mg em dose única) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg em dose única) <sup>c</sup>  Omeprazol administrado simultaneamente com 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)  (Aumento no pH gástrico)	Doses de inibidor de bomba de prótons comparáveis a 20 mg de omeprazol podem ser administradas simultaneamente com Harvoni. Inibidores da bomba de prótons não devem ser administrados antes de Harvoni.

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre as concentrações de medicamento.  Razão média (intervalo de confiança de 90%) para ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup>	Recomendação em relação à coadministração com Harvoni
<b>ANTIARRÍTMICOS</b>		
Amiodarona	Interação não estudada.	Administração só deve ser realizada caso nenhuma alternativa esteja disponível. Recomenda-se atento monitoramento caso o medicamento for administrado com Harvoni (veja itens “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” E “REAÇÕES ADVERSAS”).
Digoxina	Interação não estudada. Esperado: ↑ Digoxina ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Inibição de P-gp)	Coadministração de Harvoni com digoxina pode aumentar a concentração de digoxina. Recomenda-se cautela e monitorização da concentração terapêutica da digoxina quando coadministrada com Harvoni.
<b>ANTICOAGULANTES</b>		
Etexilato de dabigatrana	Interação não estudada. Esperado: ↑ Dabigatrana ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Inibição de P-gp)	Monitorização clínica, à procura de sinais de hemorragia e anemia, é recomendada quando etexilato de dabigatrana é coadministrado com Harvoni. Um teste de coagulação ajuda a identificar pacientes com um aumento do risco de sangramento devido a aumento da exposição à dabigatrana.
<b>ANTICONSULSIVANTES</b>		
Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína	Interação não estudada. Esperado: ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔GS-331007  (Indução de P-gp)	Harvoni é contraindicado com carbamazepina, fenobarbital e fenitoína, potentes indutores intestinais da P-gp (ver item “CONTRAINDICAÇÕES”)
Oxcarbazepina	Interação não estudada. Esperado: ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Indução de P-gp)	É esperado que a coadministração de Harvoni com oxcarbazepina diminua as concentrações de ledipasvir e sofosbuvir, levando à redução do efeito terapêutico de Harvoni. Tal coadministração não é recomendada (ver item “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre as concentrações de medicamento.  Razão média (intervalo de confiança de 90%) para ASC, $C_{max}$ , $C_{min}$ <sup>a, b</sup>	Recomendação em relação à coadministração com Harvoni
<b>ANTIMICOBACTERIANOS</b>		
Rifampicina (600 mg uma vez ao dia)/ ledipasvir (90 mg em dose única) <sup>d</sup>	<p>Interação não estudada.</p> <p>Esperado: Rifampicina ↔ <math>C_{max}</math> ↔ ASC ↔ <math>C_{min}</math></p> <p>Observado: Ledipasvir ↓ <math>C_{max}</math> 0,65 (0,56; 0,76) ↓ ASC 0,41 (0,36; 0,48)</p> <p>(Indução de P-gp)</p>	Harvoni usado é contraindicado com rifampicina, um potente indutor intestinal de P-gp (ver item “CONTRAINDICAÇÕES”).
Rifampicina (600 mg uma vez ao dia)/ sofosbuvir (400 mg em dose única) <sup>d</sup>	<p>Interação não estudada.</p> <p>Esperado: Rifampicina ↔ <math>C_{max}</math> ↔ ASC ↔ <math>C_{min}</math></p> <p>Observado: Sofosbuvir ↓ <math>C_{max}</math> 0,23 (0,19; 0,29) ↓ ASC 0,28 (0,24; 0,32)</p> <p>GS-331007 ↔ <math>C_{max}</math> 1,23 (1,14; 1,34) ↔ ASC 0,95 (0,88; 1,03)</p> <p>(Indução de P-gp)</p>	
Rifabutina Rifapentina	<p>Interação não estudada.</p> <p>Esperado: ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p> <p>(Indução de P-gp)</p>	<p>Harvoni é contraindicado com rifabutina, um potente indutor intestinal da P-gp (ver item CONTRAINDICAÇÕES”).</p> <p>É esperado que a coadministração de Harvoni com ou rifapentina reduza as concentrações de ledipasvir e sofosbuvir, levando à redução do efeito terapêutico de Harvoni. Tal coadministração não é recomendada.</p>

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre as concentrações de medicamento.  Razão média (intervalo de confiança de 90%) para ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup>	Recomendação em relação à coadministração com Harvoni
<b>MEDICAMENTOS PARA VHC</b>		
Simeprevir (150 mg uma vez ao dia)/ ledipasvir (30 mg uma vez ao dia)	<p>Simeprevir            ↑ C<sub>max</sub> 2,61 (2,39; 2,86)            ↑ ASC 2,69 (2,44; 2,96)</p> <p>Ledipasvir            ↑ C<sub>max</sub> 1,81 (1,69; 2,94)            ↑ ASC 1,92 (1,77; 2,07)</p>	As concentrações de ledipasvir, sofosbuvir e simeprevir aumentam quando simeprevir é coadministrado com Harvoni. A coadministração não é recomendada.
Simeprevir <sup>h</sup>	<p>Simeprevir            ↔ C<sub>max</sub> 0,96 (0,71; 1,30)            ↔ ASC 0,94 (0,67; 1,33)</p> <p>Sofosbuvir            ↑ C<sub>max</sub> 1,91 (1,26; 2,90)            ↑ ASC 3,16 (2,25; 4,44)</p> <p>GS-331007            ↓ C<sub>max</sub> 0,69 (0,52; 0,93)            ↔ ASC 1,09 (0,87; 1,37)</p>	



Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre as concentrações de medicamento.  Razão média (intervalo de confiança de 90%) para ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup>	Recomendação em relação à coadministração com Harvoni
<b>AGENTES ANTIVIRAIS PARA HIV: INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA</b>		
Efavirenz/ entricitabina/ fumarato de tenofovir desoproxila  (600 mg/ 200 mg/ 300 mg/ uma vez ao dia)/ ledipasvir (90 mg uma vez ao dia) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg uma vez ao dia) <sup>c, d</sup>	<p><b>Efavirenz</b></p> <p>↔ 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><b>Entricitabina</b></p> <p>↔ 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><b>Tenofovir</b></p> <p>↑ 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><b>Ledipasvir</b></p> <p>↓ 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><b>Sofosbuvir</b></p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,03 (0,87; 1,23)  ↔ ASC 0,94 (0,81; 1,10)</p> <p><b>GS-331007</b></p> <p>↔ C<sub>max</sub> 0,86 (0,76; 0,96)  ↔ AUC 0,90 (0,83; 0,97)  ↔ C<sub>min</sub> 1,07 (1,02; 1,13)</p>	Não é necessário ajuste de dose de Harvoni ou efavirenz/ entricitabina/ fumarato de tenofovir desoproxila.

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre as concentrações de medicamento.  Razão média (intervalo de confiança de 90%) para ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup>	Recomendação em relação à coadministração com Harvoni
Entricitabina/ rilpivirina/ fumarato de tenofovir desoproxila (200 mg/ 25 mg/ 300 mg uma vez ao dia)/ ledipasvir (90 mg uma vez ao dia) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg uma vez ao dia) <sup>c, d</sup>	<p>Entricitabina</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,02 (0,98; 1,06) ↔ ASC 1,05 (1,02; 1,08) ↔ C<sub>min</sub> 1,06 (0,97; 1,15)</p> <p>Rilpivirina</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,88; 1,07) ↔ ASC 1,02 (0,94; 1,11) ↔ 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) ↑ ASC 1,40 (1,31; 1,50) ↑ 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) ↔ ASC 1,08 (1,02; 1,15) ↔ 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) ↔ ASC 1,10 (1,01; 1,21)</p> <p>GS-331007</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,06 (1,01; 1,11) ↔ ASC 1,15 (1,11; 1,19) ↔ C<sub>min</sub> 1,18 (1,13; 1,24)</p>	Não é necessário ajuste de dose de Harvoni ou entricitabina/ rilpivirina/ fumarato de tenofovir desoproxila

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre as concentrações de medicamento.  Razão média (intervalo de confiança de 90%) para ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup>	Recomendação em relação à coadministração com Harvoni
<p>Abacavir/ lamivudina  (600 mg/ 300 mg uma vez ao dia)/ ledipasvir (90 mg uma vez ao dia)<sup>c</sup>/ sofosbuvir (400 mg uma vez ao dia)<sup>c, d</sup></p>	<p>Abacavir  ↔ C<sub>max</sub> 0,92 (0,87; 0,97) ↔ ASC 0,90 (0,85; 0,94)</p> <p>Lamivudina  ↔ C<sub>max</sub> 0,93 (0,87; 1,00) ↔ ASC 0,94 (0,90; 0,98) ↔ C<sub>min</sub> 1,12 (1,05; 1,20)</p> <p>Ledipasvir  ↔ C<sub>max</sub> 1,10 (1,01; 1,19) ↔ ASC 1,18 (1,10; 1,28) ↔ C<sub>min</sub> 1,26 (1,17; 1,36)</p> <p>Sofosbuvir  ↔ C<sub>max</sub> 1,08 (0,85; 1,35) ↔ ASC 1,21 (1,09; 1,35)</p> <p>GS-331007  ↔ C<sub>max</sub> 1,00 (0,94; 1,07) ↔ ASC 1,05 (1,01; 1,09) ↔ C<sub>min</sub> 1,08 (1,01; 1,14)</p>	<p>Não é necessário ajuste de dose de Harvoni ou abacavir/ lamivudina.</p>

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre as concentrações de medicamento.  Razão média (intervalo de confiança de 90%) para ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup>	Recomendação em relação à coadministração com Harvoni
<b>AGENTES ANTIVIRAIS PARA HIV: INIBIDORES DE PROTEASE DO HIV</b>		
<p>Atazanavir potencializado com ritonavir</p> <p>(300 mg/ 100 mg uma vez ao dia)/ ledipasvir (90 mg uma vez ao dia)<sup>c</sup>/ sofosbuvir (400 mg uma vez ao dia)<sup>c, d</sup></p>	<p>Atazanavir</p> <p>↔ 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</p> <p>↑ 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</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 0,96 (0,88; 1,05) ↔ ASC 1,08 (1,02; 1,15)</p> <p>GS-331007</p> <p>↔ 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>Não é necessário ajuste de dose de Harvoni ou atazanavir (ritonavir potencializado).</p> <p>Para a combinação de tenofovir/entricitabina + atazanavir/ritonavir, por favor, ver abaixo.</p>

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre as concentrações de medicamento.  Razão média (intervalo de confiança de 90%) para ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup>	Recomendação em relação à coadministração com Harvoni
<p>Atazanavir potencializado com ritonavir (300 mg/ 100 mg uma vez ao dia) + entricitabina/ fumarato de tenofovir desopoxila (200 mg/ 300 mg uma vez ao dia)/ ledipasvir (90 mg uma vez ao dia)<sup>c/</sup> sofosbuvir (400 mg uma vez ao dia)<sup>c, d</sup></p> <p>Administrado simultaneamente<sup>f</sup></p>	<p>Atazanavir</p> <p>↔ 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</p> <p>↔ 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>Entricitabina</p> <p>↔ 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</p> <p>↑ 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</p> <p>↑ 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</p> <p>↔ 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>Quando administrado com fumarato de tenofovir desopoxila usado em conjunto com atazanavir/ritonavir, Harvoni aumentou a concentração de tenofovir.</p> <p>A segurança de fumarato de tenofovir desopoxila administrado com Harvoni e um potenciador farmacocinético (por exemplo, ritonavir ou cobicistate) não foi estabelecida.</p> <p>A combinação deve ser usada com cautela com monitorização renal frequente, se outras alternativas não estiverem disponíveis (ver item “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).</p> <p>As concentrações de atazanavir também são aumentadas, com um risco de um aumento nas concentrações de bilirrubina e icterícia. Esse risco é ainda maior se a ribavirina for usada como parte do tratamento para VHC.</p>

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre as concentrações de medicamento.  Razão média (intervalo de confiança de 90%) para ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup>	Recomendação em relação à coadministração com Harvoni
Darunavir potencializado com ritonavir (800 mg/ 100 mg uma vez ao dia)/ ledipasvir (90 mg uma vez ao dia) <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>Não é necessário ajuste de dose de Harvoni ou darunavir (ritonavir potencializado).</p> <p>Para a combinação de tenofovir/entricitabina + darunavir/ritonavir, por favor, ver abaixo.</p>
Darunavir potencializado com ritonavir (800 mg/ 100 mg uma vez ao dia)/ sofosbuvir (400 mg uma vez ao dia)	<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>	

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre as concentrações de medicamento.  Razão média (intervalo de confiança de 90%) para ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup>	Recomendação em relação à coadministração com Harvoni
<p>Darunavir potencializado com ritonavir (800 mg/ 100 mg uma vez ao dia) + entricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato (200 mg/ 300 mg uma vez ao dia)/ ledipasvir (90 mg uma vez ao dia)<sup>c/</sup> sofosbuvir (400 mg uma vez ao dia)<sup>c, d</sup></p> <p>Administrado simultaneamente<sup>f</sup></p>	<p>Darunavir</p> <p>↔ 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</p> <p>↔ 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>Entricitabina</p> <p>↔ 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</p> <p>↑ 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</p> <p>↔ 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</p> <p>↓ C<sub>max</sub> 0,63 (0,52; 0,75) ↓ ASC 0,73 (0,65; 0,82)</p> <p>GS-331007</p> <p>↔ 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>Quando administrado com darunavir/ritonavir usado em conjunto com fumarato de tenofovir desoproxila, Harvoni aumentou a concentração de tenofovir.</p> <p>A segurança de fumarato de tenofovir desoproxila administrado com Harvoni e um potenciador farmacocinético (por exemplo, ritonavir ou cobicistate) não foi estabelecida.</p> <p>A combinação deve ser usada com cautela com monitorização renal frequente, se outras alternativas não estiverem disponíveis (ver item “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).</p>

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre as concentrações de medicamento.  Razão média (intervalo de confiança de 90%) para ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup>	Recomendação em relação à coadministração com Harvoni
Lopinavir potencializado com ritonavir + entricitabina/ fumarato de tenofovir desoproxila	Interação não estudada. Esperado: ↑ Lopinavir ↑ Ritonavir  ↔ Entricitabina ↑ Tenofovir  ↑ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Quando administrado com lopinavir/ritonavir usado em conjunto com fumarato de tenofovir desoproxila, espera-se que Harvoni aumente a concentração de tenofovir.  A segurança de fumarato de tenofovir desoproxila administrado com Harvoni e um potenciador farmacocinético (por exemplo, ritonavir ou cobicistate) não foi estabelecida.  A combinação deve ser usada com cautela com monitorização renal frequente, se outras alternativas não estiverem disponíveis (ver item “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).
Tipranavir potencializado com ritonavir	Interação não estudada. Esperado: ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Indução de P-gp)	Espera-se que a coadministração de Harvoni com tipranavir (ritonavir potencializado) reduza a concentração de ledipasvir, levando à redução do efeito terapêutico de Harvoni. A coadministração não é recomendada.
<b>AGENTES ANTIVIRAIS PARA HIV: INIBIDORES DA INTEGRASE</b>		
Raltegravir  (400 mg duas vezes ao dia)/ ledipasvir (90 mg uma vez ao dia) <sup>d</sup>	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)  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)	Não é necessário ajuste de dose de Harvoni ou raltegravir.



Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre as concentrações de medicamento.  Razão média (intervalo de confiança de 90%) para ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup>	Recomendação em relação à coadministração com Harvoni
Raltegravir  (400 mg duas vezes ao dia)/ sofosbuvir (400 mg uma vez ao dia) <sup>d</sup>	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)  Sofosbuvir ↔ C <sub>max</sub> 0,87 (0,71; 1,08) ↔ ASC 0,95 (0,82; 1,09)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,09 (0,99; 1,19) ↔ ASC 1,02 (0,97; 1,08)	
Elvitegravir/ cobicistate/ entricitabina/ fumarato de tenofovir desoproxila (150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg uma vez ao dia)/ ledipasvir (90 mg uma vez ao dia) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg uma vez ao dia) <sup>c</sup>	Interação não estudada, Esperado: ↔ Entricitabina ↑ Tenofovir  Observado: 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)  Cobicistate ↔ 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)  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)  Sofosbuvir ↑ C <sub>max</sub> 1,33 (1,14; 1,56) ↑ ASC 1,36 (1,21; 1,52)  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)	Quando administrado com elvitegravir/ cobicistate/ entricitabina/ fumarato de tenofovir desoproxila, espera-se que Harvoni aumente a concentração de tenofovir.  A segurança de tenofovir disoproxil fumarato administrado com Harvoni e um potenciador farmacocinético (por exemplo, ritonavir ou cobicistate) não foi estabelecida.  A combinação deve ser usada com cautela com monitorização renal frequente, se outras alternativas não estiverem disponíveis (ver item “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).
Dolutegravir	Interação não estudada. Esperado: ↔ Dolutegravir ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Não é necessário ajuste de dose.

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre as concentrações de medicamento.  Razão média (intervalo de confiança de 90%) para ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup>	Recomendação em relação à coadministração com Harvoni
<b>SUPLEMENTOS FITOTERÁPICOS</b>		
Erva-de-são-joão	Interação não estudada. Esperado: ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Indução de P-gp)	Harvoni é contraindicado com erva-de-são-joão, um potente indutor intestinal de P-gp (ver item “CONTRAINDICAÇÕES”).
<b>INIBIDORES DA ENZIMA HMG-CoA REDUTASE</b>		
Rosuvastatina <sup>g</sup>	↑ Rosuvastatina  (Inibição de transportadores de drogas OATP e BCRP)	A coadministração de Harvoni com rosuvastatina pode aumentar significativamente a concentração de rosuvastatina (aumento de várias vezes na ASC) o que está associado com aumento do risco de miopatia, incluindo rabdomiólise. Coadministração de Harvoni com rosuvastatina é contraindicada (ver item “CONTRAINDICAÇÕES”).
Pravastatina <sup>g</sup>	↑ Pravastatina	A coadministração de Harvoni com pravastatina pode aumentar significativamente a concentração de pravastatina o que está associado com o aumento do risco de miopatia. O controle clínico e bioquímico é recomendado nesses pacientes e pode ser necessário um ajuste de dose (ver item “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).
Outras estatinas	Esperado: ↑ Estatinas	Interações não podem ser excluídas com outros inibidores da enzima HMG-CoA redutase. Quando coadministrada com Harvoni, uma dose reduzida de estatina deve ser considerada e monitorização cuidadosa para reações adversas à estatina deve ser feita (ver item “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).
<b>ANALGÉSICOS NARCÓTICOS</b>		
Metadona	Interação não estudada. Esperado: ↔ Ledipasvir	Não é necessário ajuste de dose de Harvoni ou metadona.

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre as concentrações de medicamento.  Razão média (intervalo de confiança de 90%) para ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup>	Recomendação em relação à coadministração com Harvoni
Metadona  (terapia de manutenção com metadona [30 a 130 mg/ao dia])/ sofosbuvir (400 mg uma vez ao dia) <sup>d</sup>	<p>R-metadona ↔ 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)</p> <p>S-metadona ↔ 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)</p> <p>Sofosbuvir ↓ C<sub>max</sub> 0,95 (0,68; 1,33) ↑ ASC 1,30 (1,00; 1,69)</p> <p>GS-331007 ↓ C<sub>max</sub> 0,73 (0,65; 0,83) ↔ ASC 1,04 (0,89; 1,22)</p>	
<b>IMUNOSSUPRESSORES</b>		
Ciclosporina <sup>g</sup>	Interação não estudada. Esperado: ↑ Ledipasvir ↔ Ciclosporina	Não é necessário ajuste de dose de Harvoni ou ciclosporina.
Ciclosporina  (600 mg em dose única)/ sofosbuvir (400 mg em dose única) <sup>h</sup>	<p>Ciclosporina ↔ C<sub>max</sub> 1,06 (0,94; 1,18) ↔ ASC 0,98 (0,85; 1,14)</p> <p>Sofosbuvir ↑ C<sub>max</sub> 2,54 (1,87; 3,45) ↑ ASC 4,53 (3,26; 6,30)</p> <p>GS-331007 ↓ C<sub>max</sub> 0,60 (0,53; 0,69) ↔ ASC 1,04 (0,90; 1,20)</p>	
Tacrolimos	Interação não estudada. Esperado: ↔ Ledipasvir	Não é necessário ajuste de dose de Harvoni ou tacrolimos.
Tacrolimos  (5 mg em dose única)/ sofosbuvir (400 mg em dose única) <sup>h</sup>	<p>Tacrolimos ↓ C<sub>max</sub> 0,73 (0,59; 0,90) ↑ ASC 1,09 (0,84; 1,40)</p> <p>Sofosbuvir ↓ C<sub>max</sub> 0,97 (0,65; 1,43) ↑ ASC 1,13 (0,81; 1,57)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,83; 1,14) ↔ ASC 1,00 (0,87; 1,13)</p>	

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre as concentrações de medicamento.  Razão média (intervalo de confiança de 90%) para ASC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a, b</sup>	Recomendação em relação à coadministração com Harvoni
<b>CONTRACEPTIVOS ORAIS</b>		
Norgestimato/ etinilestradiol (norgestimato 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinilestradiol 0,025 mg)/ ledipasvir (90 mg uma vez ao dia) <sup>d</sup>	Norelgestromina ↔ 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)  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)  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)	Não é necessário ajuste de dose de contraceptivos orais.
Norgestimato/ etinilestradiol (norgestimato 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinil estradiol 0,025 mg)/ sofosbuvir (400 mg uma vez ao dia) <sup>d</sup>	Norelgestromina ↔ 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)  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)  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)	

a. Razão média (IC 90%) da farmacocinética do ativo coadministrado aos medicamentos de estudo isoladamente ou em combinação. Nenhum efeito = 1,00.

b. Todos os estudos de interação conduzidos em voluntários sadios.

c. Administrado como Harvoni.

d. Limites da falta de interação farmacocinética 70-143%.

e. Esses são fármacos dentro da classe nas quais interações semelhantes poderiam ser previstas.

f. Administração alternada (com intervalo de 12 horas) de atazanavir/ritonavir + entricitabina/ fumarato de tenofovir desoproxila ou darunavir/ritonavir + entricitabina/fumarato de tenofovir desoproxila e Harvoni forneceu resultados semelhantes.

g. Esse estudo foi conduzido na presença de outros dois agentes antivirais de ação direta.

h. Limites de Bioequivalência/Equivalência 80-125%.

#### Outras formas de interação

A melhora da função hepática como resultado do tratamento do vírus da Hepatite C com antivirais de ação direta pode requerer a monitorização de parâmetros laboratoriais relevantes em pacientes suscetíveis (por exemplo, Razão Normalizada Internacional (RNI) em pacientes que tomam antagonistas da vitamina K, níveis de glicose no sangue em pacientes diabéticos). Medicamentos concomitantes que são significativamente afetados por alterações na função hepática (por exemplo, inibidores da calcineurina) podem requerer monitoramento ou modificação da dose para assegurar eficácia continuada.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar à temperatura ambiente (entre 15° e 30° C).

Este medicamento tem o prazo de validade de 24 meses a partir da data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

**Características físicas e organolépticas:**

Os comprimidos revestidos são brancos em forma de diamante, biconvexos gravados com “GSI” de um lado e “7985” do outro lado.

Cada frasco contém um dessecante de gel de sílica (agente de secagem) que deve ser mantido no frasco para ajudar a proteger seus comprimidos. O dessecante de gel de sílica está contido em um sachê ou recipiente separado e não deve ser ingerido.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

O tratamento com Harvoni deve ser iniciado e monitorado por um médico experiente no tratamento de pacientes com Hepatite C Crônica.

- Posologia

Adultos e crianças acima de 12 anos

A dose recomendada de Harvoni é um comprimido uma vez ao dia com ou sem alimento (ver subitem “Propriedades Farmacocinéticas” em “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS”).

Tabela 13: Duração recomendada do tratamento para Harvoni e o uso recomendado de ribavirina coadministrada para certos subgrupos

População de Pacientes (incluindo pacientes coinfetados com HIV)	Tratamento e duração
Pacientes adultos e crianças acima de 12 anos, com HCC genótipo 1	
Pacientes não tratados previamente, sem cirrose	Harvoni por 12 semanas  Harvoni por 8 semanas pode ser considerado em pacientes infectados por genótipo 1 não tratados previamente com carga viral RNA HCV < 6 milhões/mL (ver item “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS”, estudo ION-3).
Pacientes tratados previamente, sem cirrose	Harvoni por 12 semanas

	Harvoni + ribavirina por 12 semanas ou Harvoni (sem ribavirina) por 24 semanas deve ser considerado em pacientes previamente tratados com opções incertas para retratamento subsequente (ver “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).
--	--

Pacientes não tratados previamente com cirrose compensada	Harvoni por 12 semanas  Harvoni + ribavirina por 12 semanas ou Harvoni (sem ribavirina) por 24 semanas pode ser considerado para pacientes considerados em alto risco de progressão da doença clínica e com opções incertas de retratamento subsequentes (ver item “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES”).
Pacientes tratados previamente* com cirrose compensada	Harvoni + ribavirina por 12 semanas  Ou  Harvoni (sem ribavirina) por 24 semanas.
Pacientes com cirrose descompensada (child-Pugh-Turcotte B ou C) ou pós-transplante hepático com ou sem cirrose compensada	Harvoni + ribavirina por 12 semanas (ver item “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS”, estudos SOLAR-1 e SOLAR-2).

\*Pacientes tratados previamente que falharam com PEG-IFN + ribavirina ou com inibidor de protease NS3/4A + ribavirina.

Quando usado em combinação com ribavirina, consulte também o texto de bula do medicamento ribavirina.

Em pacientes com cirrose compensada que requerem a adição de ribavirina ao seu regime de tratamento (ver Tabela 14), a dose diária de ribavirina é baseada no peso (< 75 kg = 1.000 mg e ≥ 75 kg = 1.200 mg) e administrada por via oral em duas doses divididas com alimento.

Em pacientes com cirrose descompensada, a ribavirina deve ser administrada em uma dose inicial de 600 mg dada em dose diária dividida. Se a dose inicial for bem tolerada, a dose pode ser titulada até um máximo de 1.000 a 1.200 mg ao dia (1.000 mg para pacientes pesando < 75 kg e 1.200 mg para pacientes pesando ≥ 75 kg). Se a dose inicial não for bem tolerada, a dose deve ser reduzida conforme indicado clinicamente com base nas concentrações de hemoglobina.

- Modificação de dose de ribavirina em pacientes recebendo 1.000 a 1.200 mg ao dia

Se Harvoni for usado em combinação com a ribavirina e um paciente tiver uma reação adversa grave potencialmente relacionada à ribavirina, a dose de ribavirina deve ser modificada ou descontinuada, se apropriado, até que a reação adversa atenuar ou diminuir em gravidade. A Tabela 14 fornece orientações para modificações de dose e descontinuação com base nas concentrações de hemoglobina e estado cardíaco do paciente.

Tabela 14: Orientação para a modificação de dose de ribavirina para coadministração com Harvoni

Achados laboratoriais	Reduzir a dose de ribavirina para 600 mg/dia se:	Descontinuar ribavirina se:
Hemoglobina em pacientes sem doença cardíaca	< 10 g/dL	< 8,5 g/dL
Hemoglobina em pacientes com história de doença cardíaca estável	Redução $\geq 2$ g/dL na hemoglobina durante qualquer período de tratamento de 4 semanas	< 12 g/dL apesar de 4 semanas com dose reduzida

Uma vez que ribavirina tenha sido retida devido a uma alteração laboratorial ou manifestação clínica, pode-se tentar reiniciar a ribavirina na dose de 600 mg ao dia e aumentar adicionalmente a dose para 800 mg ao dia. Contudo, não se recomenda que a dose de ribavirina seja aumentada até a dose originalmente prescrita (1.000 mg a 1.200 mg ao dia).

Em pacientes adolescentes com 12 a < 18 anos de idade, é recomendada a seguinte posologia de ribavirina, na qual a ribavirina é dividida em duas doses diárias administradas com alimentos:

Table 15. Orientações para a posologia de ribavirina ao administrar com Harvoni em adolescentes com 12 a &lt; 18 anos de idade.

Peso corporal (kg)	Dose de ribavirina*
<47	15 mg/kg/dia
47-49	600 mg/dia
50-65	800 mg/dia
66-74	1000 mg/dia
> or = 75	1200 mg/dia

\* Ribavirina administrada por via oral em duas doses divididas, com alimentos.

Os pacientes devem ser instruídos que em caso de vômito no período de 5 horas após a administração, um comprimido adicional deve ser administrado. Se o vômito ocorrer mais de 5 horas após a administração, não é necessária dose adicional (ver item “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS”).

#### - Dose esquecida

Se uma dose for esquecida e estiver dentro de 18 horas do horário normal, os pacientes devem ser orientados a tomar o comprimido o mais rápido possível e devem tomar a próxima dose no horário usual. Se a dose for esquecida após 18 horas, os pacientes devem ser orientados a esperar e tomar a próxima dose no horário usual. Os pacientes devem ser orientados a não tomar uma dose dupla.

#### - Idosos

Não se justifica ajuste de dose para pacientes idosos (ver subitem “Propriedades Farmacocinéticas”).

#### - Comprometimento renal

Não é necessário ajuste de dose de Harvoni para pacientes com comprometimento renal leve ou moderado. A segurança de ledipasvir/sofosbuvir não foi avaliada em pacientes com comprometimento



renal grave (taxa de filtração glomerular estimada [eTFG] < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou doença renal em estágio final (DREF) requerendo hemodiálise (ver subitem “Propriedades Farmacocinéticas”).

- Comprometimento hepático

Não é necessário ajuste de dose de Harvoni para pacientes com comprometimento hepático leve, moderado ou grave (Child—Turcotte - Pugh [CTP] classe A, B ou C) (ver subitem “Propriedades Farmacocinéticas”). A segurança e a eficácia de ledipasvir/sofosbuvir foram estabelecidas em pacientes com cirrose descompensada (ver item “CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS”).

- População pediátrica com idade < 12 anos

A segurança e a eficácia de Harvoni em pacientes pediátricos com idade < 12 anos não foram estabelecidas. Não existem disponíveis dados em pacientes pediátricos com idade < 12 anos.

- Modo de administração

Para uso via oral.

Os pacientes devem ser instruídos a engolir o comprimido inteiro com ou sem alimento. Devido ao sabor amargo, recomenda-se que o comprimido revestido não seja mastigado ou esmagado (ver subitem “Propriedades Farmacocinéticas”).

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Considerando que os estudos clínicos foram conduzidos sob condições amplamente variadas, as taxas de reações adversas observadas nos estudos clínicos não devem ser diretamente comparadas a taxas de estudos clínicos com outros medicamentos e podem não refletir as taxas observadas na prática.

Se Harvoni for administrado com a ribavirina em adultos, a bula da ribavirina deve ser consultada para informações sobre as reações adversas associadas à ribavirina.

A avaliação de segurança de ledipasvir/sofosbuvir é baseada em dados agrupados de três estudos clínicos de Fase 3 (ION-3, ION-1 e ION-2) incluindo 215, 539 e 326 pacientes que receberam ledipasvir/sofosbuvir por 8, 12 e 24 semanas, respectivamente; e 216, 328 e 328 pacientes que receberam terapia combinada de ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina por 8, 12 e 24 semanas, respectivamente. Esses estudos não incluíram nenhum grupo controle não recebendo ledipasvir/sofosbuvir. Dados adicionais incluem uma comparação duplo-cega da segurança de ledipasvir/sofosbuvir (12 semanas) e placebo em 155 pacientes cirróticos.

A proporção de pacientes que descontinuaram permanentemente o tratamento devido a eventos adversos foi 0%, < 1% e 1% para pacientes recebendo ledipasvir/sofosbuvir por 8, 12 e 24 semanas, respectivamente; e < 1%, 0%, e 2% para pacientes recebendo terapia combinada de ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina por 8, 12 e 24 semanas, respectivamente.

No estudo clínico SIRIUS, fadiga e cefaleia foram mais comuns em pacientes tratados com ledipasvir/sofosbuvir em comparação com placebo. Quando ledipasvir/sofosbuvir foi estudado com ribavirina, as reações adversas mais frequentes com a terapia combinada de ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina foram consistentes com o perfil de segurança conhecido de ribavirina, sem aumentar a frequência ou gravidade das reações adversas à medicação esperadas.

As seguintes reações adversas foram identificadas com Harvoni (Tabela 16). As reações adversas estão listadas abaixo por sistema corpóreo e frequência. As frequências são definidas da seguinte maneira:

muito comum ( $\geq 1/10$ ), comum ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), incomum ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ) ou muito rara ( $< 1/10.000$ ).

Tabela 16: Reações adversas identificadas com Harvoni

<b>Reação Adversa</b>	<b>% (de 1080)</b>	<b>Frequência</b>
<i>Distúrbios gastrintestinais</i>		
Náusea	7,5%	Comum
Diarreia	4,2%	Comum
Constipação	2,3%	Comum
Dispesia	1,7%	Comum
Vômito	1,1%	Comum
Dor abdominal	1,4%	Comum
Dor abdominal superior	1,0%	Comum
Boca seca	1,3%	Comum
<i>Distúrbios gerais</i>		
Fadiga	15,0%	Muito comum
Irritabilidade	2,7%	Comum
Astenia	2,8%	Comum
<i>Distúrbios do metabolismo e nutrição</i>		
Diminuição do apetite	1,9%	Comum
<i>Tecidos conjuntivo e musculoesqueléticos</i>		
Mialgia	2,1%	Comum
<i>Sistema nervoso</i>		
Cefaleia	14,4%	Muito comum
Tontura	2,7%	Comum
Distúrbios da atenção	1,2%	Comum
Problemas de memória	1,0%	Comum
<i>Distúrbios psiquiátricos</i>		

Insônia	5,0%	Comum
Ansiedade	1,5%	Comum
Depressão	1,0%	Comum
Distúrbios do sono	1,3%	Comum
<i>Distúrbios da pele e tecido subcutâneo</i>		
Rash	2,4%	Comum
Purido	2,4%	Comum
Angioedema	Desconhecido	Desconhecido

A ideação suicida e o suicídio ocorreram em menos de 1% dos indivíduos tratados com sofosbuvir em associação com ribavirina ou interferon peguilado/ribavirina em outros estudos clínicos.

- Pacientes com cirrose descompensada e/ou que estão aguardando ou pós transplante hepático

O perfil de segurança de ledipasvir/sofosbuvir com ribavirina por 12 ou 24 semanas em pacientes com doença hepática descompensada e/ou aqueles pós-transplante hepático foi avaliado em um estudo aberto (SOLAR-1). Não foram detectadas novas reações adversas entre pacientes com cirrose descompensada, e/ou em pacientes pós-transplante hepático e que receberam ledipasvir/sofosbuvir com ribavirina. Embora eventos adversos, incluindo eventos adversos graves, ocorram mais frequentemente neste estudo quando comparado a estudos que excluíram pacientes descompensados e/ou pacientes pós-transplante hepático, os eventos adversos observados foram aqueles esperados como consequência da doença hepática avançada e/ou transplante ou foram compatíveis ao perfil de segurança conhecido da ribavirina (veja subitem “Propriedades Farmacodinâmicas” para detalhes dos estudos).

Durante o tratamento, ocorreram diminuições da hemoglobina para <10 g/dl e <8,5 g/dl em, respectivamente 39% e 13% dos pacientes tratados com ledipasvir/sofosbuvir com ribavirina. A ribavirina foi descontinuada em 19% dos pacientes.

10% dos que receberam um transplante hepático tiveram uma modificação de seus agentes imunossupressores.

- População pediátrica

A segurança e eficácia de Harvoni em adolescentes com 12 a < 18 anos de idade tem por base os dados de um ensaio clínico aberto de Fase 2 (Estudo 1116) que incluiu 100 pacientes infectados por VHC de genótipo 1 que foram tratados com ledipasvir/sofosbuvir durante 12 semanas. As reações adversas observadas foram consistentes com as observadas em estudos clínicos de ledipasvir/sofosbuvir em adultos (ver Tabela 16).

- Experiência pós-comercialização

As seguintes reações adversas foram identificadas durante o período pós-comercialização de Harvoni. Devido ao fato de serem reportadas espontaneamente a partir de uma população de tamanho incerto, é possível que as estimativas de frequência e relação causal ao medicamento a partir das reações pós-comercialização nem sempre sejam confiáveis.

Arritmias cardíacas

Casos graves de bradicardia e bloqueio cardíaco foram observados quando Harvoni foi administrado concomitantemente com amiodarona e/ou outros medicamentos que diminuem a frequência cardíaca (ver itens “ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES” e “INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

Disfunções de tecido subcutâneo e pele

- Erupções cutâneas, algumas vezes com bolhas e edema tipo-angioedema
- Angioedema

**Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos ao Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos - VIGIMED, disponível em <http://portal.anvisa.gov.br/vigimed> ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## 10. SUPERDOSE

As doses mais altas documentadas de ledipasvir e sofosbuvir foram 120 mg duas vezes ao dia por 10 dias e 1.200 mg em dose única, respectivamente. Nesses estudos em voluntários saudáveis, não foram observados efeitos desagradáveis nessas doses, e as reações adversas foram semelhantes em frequência e gravidade às aquelas relatadas nos grupos com placebo. Os efeitos de altas doses não são conhecidos.

Não há antídoto específico disponível para superdose com Harvoni. Se ocorrer superdose, o paciente deve ser monitorado para evidência de toxicidade. O tratamento da superdose com Harvoni consiste de medidas gerais de suporte incluindo monitorização dos sinais vitais, bem como observação do estado clínico do paciente. É improvável que a hemodiálise resulte em remoção significativa de ledipasvir visto que ledipasvir é altamente ligada às proteínas plasmáticas. A hemodiálise pode remover eficientemente o metabólito circulante predominante de sofosbuvir, GS-331007, com uma razão de extração de 53%.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se precisar de mais orientações.**

## III - DIZERES LEGAIS

**Registro MS – 1.0929.0002**

**Farmacêutica responsável:** Denise Sunagawa

CRF-DF 7129

Fabricado por:

Patheon, Inc., Mississauga, Ontario, Canada

Embalado por:

Patheon, Inc., Mississauga, Ontário, Canadá ou AndersonBrecon, Inc., Rockford, IL, EUA. (vide cartucho)

Importado por:

Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda

HARVONI®

Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda.

---

Av. Dr. Chucri Zaidan, 1240, 15º andar, Vila São Francisco

São Paulo – SP

CNPJ 15.670.288/0001-89

**SAC 0800 7710744**

**sac@gilead.com**

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

OU

USO SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA – PROIBIDA A VENDA.



**Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 01/03/2019.**

**BR-FEB19-EU-NOV16-CCDSv12**

## Histórico de Alterações da Bula

HARVONI®

Dados da Submissão Eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados da alteração de bula		
Data do expediente	No do expediente	Assunto	Data do expediente	No. Do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
01/03/2018		10451 – Medicamento Novo – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	17/10/2018  01/03/2018	1008361/18-8	11119 - RDC 73/2016 - NOVO – Ampliação de uso  10451 – Medicamento Novo – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	04/02/2019  01/03/2018	1 - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 1.INDICAÇÕES 2.RESULTADOS DE EFICÁCIA 3.CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 5.ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6.INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8.POSOLOGIA E MODO DE USAR 9.REAÇÕES ADVERSAS III - DIZERES LEGAIS	VP/VPS	90 MG + 400 MG COM REV CT FR PLAS  OPC X 28
01/02/2018	0082076/18-8	10458 – Medicamento Novo – Inclusão Inicial de Texto de bula – RDC 60/12	01/02/2018	0082076/18-8	MEDICAMENTO NOVO – Registro Eletrônico de Medicamento Novo	01/02/2018	DIZERES LEGAIS	VP/VPS	90 MG + 400 MG COM REV CT FR PLAS  OPC X 28