

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Harvoni 90 mg/400 mg comprimidos revestidos por película  
Harvoni 45 mg/200 mg comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Harvoni 90 mg/400 mg comprimidos revestidos por película

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

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 157 mg de lactose (na forma mono-hidratada) e 47 microgramas de amarelo-*sunset* FCF.

Harvoni 45 mg/200 mg comprimidos revestidos por película

Cada comprimido revestido por película contém 45 mg de ledipasvir e 200 mg de sofosbuvir.

Excipientes com efeito conhecido

Cada comprimido revestido por película contém 78 mg de lactose (na forma mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Harvoni 90 mg/400 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película cor-de-laranja, em forma de losango, com dimensões de aproximadamente 19 mm x 10 mm, gravado com “GSI” num lado e com “7985” no outro lado.

Harvoni 45 mg/200 mg comprimidos revestidos por película

Comprimido revestido por película branco, em forma de cápsula, com dimensões de aproximadamente 14 mm x 7 mm, gravado com “GSI” num lado e com “HRV” no outro lado.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Harvoni é indicado para o tratamento da hepatite C crónica (HCC) em doentes adultos e pediátricos com 3 ou mais anos de idade (ver secções 4.2, 4.4 e 5.1).

Em relação à atividade específica para os genótipos do vírus da hepatite C (VHC), ver secções 4.4. e 5.1.

### 4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento com Harvoni deve ser iniciado e monitorizado por um médico com experiência no tratamento de doentes com HCC.

## Posologia

A dose recomendada de Harvoni em adultos é de 90 mg/400 mg uma vez por dia, com ou sem alimentos (ver secção 5.2).

A dose recomendada de Harvoni em doentes pediátricos com 3 ou mais anos de idade é baseada no peso (conforme detalhado na Tabela 2) e pode ser tomada com ou sem alimentos (ver secção 5.2).

Está disponível uma formulação em granulado de Harvoni para o tratamento da infeção crónica pelo VHC em doentes pediátricos com 3 ou mais anos de idade que tenham dificuldade em deglutir os comprimidos revestidos por película. Consulte o Resumo das Características do Medicamento de Harvoni 33,75 mg/150 mg ou 45 mg/200 mg granulado.

**Tabela 1: Duração recomendada do tratamento com Harvoni e utilização recomendada da ribavirina coadministrada em certos subgrupos**

População de doentes (incluindo doentes coinfectados pelo VIH)	Tratamento e duração
<i>Doentes adultos e pediátricos com 3 ou mais anos de idade<sup>a</sup> com HCC de genótipo 1, 4, 5 ou 6</i>	
Doentes sem cirrose	Harvoni durante 12 semanas. - Poderá considerar-se Harvoni durante 8 semanas em doentes infetados com o genótipo 1, não tratados anteriormente (ver secção 5.1, estudo ION-3).
Doentes com cirrose compensada	Harvoni + ribavirina <sup>b,c</sup> durante 12 semanas ou Harvoni (sem ribavirina) durante 24 semanas.  - Poderá considerar-se Harvoni (sem ribavirina) durante 12 semanas em doentes considerados em baixo risco de progressão clínica da doença e que têm opções subsequentes de repetição do tratamento (ver secção 4.4).
Doentes pós-transplante hepático sem cirrose ou com cirrose compensada	Harvoni + ribavirina <sup>b,c</sup> durante 12 semanas (ver secção 5.1). - Poderá considerar-se Harvoni (sem ribavirina) durante 12 semanas (em doentes sem cirrose) ou 24 semanas (em doentes com cirrose) em doentes que não são elegíveis ou que são intolerantes à ribavirina.
Doentes com cirrose descompensada, independentemente da relação com o transplante	Harvoni + ribavirina <sup>d</sup> durante 12 semanas (ver secção 5.1). - Poderá considerar-se Harvoni (sem ribavirina) durante 24 semanas em doentes que não são elegíveis ou que são intolerantes à ribavirina.
<i>Doentes adultos e pediátricos com 3 ou mais anos de idade<sup>a</sup> com HCC de genótipo 3</i>	
Doentes com cirrose compensada e/ou que não responderam a tratamento anterior	Harvoni + ribavirina <sup>b</sup> durante 24 semanas (ver secções 4.4 e 5.1).

a Consulte a Tabela 2 para recomendações quanto à posologia de Harvoni com base no peso para doentes pediátricos com 3 ou mais anos de idade.

b Adultos: ribavirina baseada no peso (< 75 kg = 1.000 mg e ≥ 75 kg = 1.200 mg), administrada por via oral em duas doses repartidas, com alimentos.

c Doentes pediátricos: para recomendações quanto à posologia de ribavirina, consulte a tabela 4 abaixo.

d Para recomendações quanto à posologia de ribavirina em doentes adultos com cirrose descompensada, consulte a tabela 3 abaixo.

**Tabela 2: Posologia para doentes pediátricos com 3 ou mais anos de idade que tomam Harvoni comprimidos\***

Peso corporal (kg)	Posologia de Harvoni comprimidos	Dose diária de ledipasvir/sofosbuvir
≥ 35	um comprimido de 90 mg/400 mg uma vez por dia  ou dois comprimidos de 45 mg/200 mg uma vez por dia	90 mg/400 mg/dia
17 a < 35	um comprimido de 45 mg/200 mg uma vez por dia	45 mg/200 mg/dia

\* Harvoni está também disponível em granulado para utilização em doentes pediátricos com HCC com 3 ou mais anos de idade (ver secção 5.1). Não é recomendado que os doentes com peso < 17 kg tomem comprimidos. Consulte o Resumo das Características do Medicamento de Harvoni 33,75 mg/150 mg ou 45 mg/200 mg granulado.

**Tabela 3: Orientações para a posologia de ribavirina ao administrar com Harvoni em doentes adultos com cirrose descompensada**

Doente	Dose de ribavirina*
Cirrose pré-transplante Classe B de Child-Pugh-Turcotte (CPT)	1.000 mg por dia em doentes com peso < 75 kg e 1.200 mg para doentes com peso ≥ 75 kg
Cirrose pré-transplante Classe C de CPT  Cirrose pós-transplante Classe B ou C de CPT	Dose inicial de 600 mg, que pode ser titulada até um máximo de 1.000/1.200 mg (1.000 mg para doentes com peso < 75 kg e 1.200 mg para doentes com peso ≥ 75 kg), se for bem tolerada. Se a dose inicial não for bem tolerada, a mesma deve ser reduzida conforme clinicamente indicado com base nos níveis de hemoglobina.

\* Se não puder ser alcançada uma dose de ribavirina mais normalizada (por peso e função renal) por motivos de tolerabilidade, devem-se considerar 24 semanas de Harvoni + ribavirina para minimizar o risco de recidiva.

Para adultos, quando a ribavirina é adicionada a Harvoni, consulte também o Resumo das Características do Medicamento da ribavirina.

Em doentes pediátricos com 3 ou mais anos de idade, é recomendada a seguinte posologia de ribavirina, em que a ribavirina é repartida em duas doses diárias administradas com alimentos:

**Tabela 4: Orientações para a posologia de ribavirina ao administrar com Harvoni em doentes pediátricos com 3 ou mais 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
> ou = 75	1200 mg/dia

\* A dose diária de ribavirina é baseada no peso e administrada por via oral em duas doses repartidas, com alimentos.

*Modificação da dose de ribavirina em adultos a tomarem 1.000-1.200 mg por dia*

Se Harvoni for utilizado em associação com ribavirina e um doente tiver uma reação adversa grave potencialmente relacionada com a ribavirina, a dose de ribavirina deve ser modificada ou descontinuada, se apropriado, até a reação adversa atenuar ou diminuir em termos de gravidade. A Tabela 5 apresenta as normas orientadoras para modificações e descontinuação da dose com base na concentração da hemoglobina e estado cardíaco do doente.

**Tabela 5: Normas orientadoras para modificação da dose de ribavirina para coadministração com Harvoni em adultos**

Valores laboratoriais	Diminuir a dose de ribavirina para 600 mg/dia se:	Descontinuar a ribavirina se:
Hemoglobina em doentes sem doença cardíaca	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hemoglobina em doentes com antecedentes de doença cardíaca estável	Diminuição da hemoglobina $\geq 2$ g/dl durante qualquer período de 4 semanas do tratamento	< 12 g/dl apesar de 4 semanas numa dose reduzida

Depois de a ribavirina ter sido interrompida devido a uma anomalia laboratorial ou manifestação clínica, poderá ser feita uma tentativa de reiniciar a ribavirina na dose de 600 mg por dia e aumentar subsequentemente a dose para 800 mg por dia. Contudo, não se recomenda que a ribavirina seja aumentada para a dose inicialmente atribuída (1.000 mg a 1.200 mg por dia).

#### *População pediátrica com idade < 3 anos*

A segurança e a eficácia de Harvoni em doentes pediátricos com idade < 3 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

#### *Omissão de uma dose*

Os doentes devem ser informados de que se ocorrerem vômitos no período de 5 horas após a administração da dose, deve tomar-se um comprimido adicional. Se ocorrerem vômitos mais de 5 horas após a administração da dose, não é necessária uma dose adicional (ver secção 5.1).

Se houver omissão de uma dose e isto acontecer no período de 18 horas após a hora normal, os doentes devem ser instruídos a tomar o comprimido assim que possível e os doentes devem então tomar a dose seguinte à hora habitual. Se isto acontecer após 18 horas, então os doentes devem ser instruídos a esperar e tomar a dose seguinte à hora habitual. Os doentes devem ser instruídos a não tomar uma dose a dobrar.

#### *Idosos*

Não se justificam ajustes posológicos em doentes idosos (ver secção 5.2).

#### *Compromisso renal*

Não são necessários ajustes posológicos de Harvoni em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado.

Os dados de segurança são limitados em doentes com compromisso renal grave (taxa de filtração glomerular estimada [TFGe] < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e doença renal em fase terminal (DRFT) necessitando de diálise. Harvoni pode ser utilizado nestes doentes sem ajuste posológico quando não estiverem disponíveis outras opções terapêuticas relevantes (ver secção 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2).

#### *Compromisso hepático*

Não são necessários ajustes posológicos de Harvoni em doentes com compromisso hepático ligeiro, moderado ou grave (classe A, B ou C de Child-Pugh-Turcotte [CPT]) (ver secção 5.2). A segurança e eficácia de ledipasvir/sofosbuvir foram estabelecidas em doentes com cirrose descompensada (ver secção 5.1).

#### Modo de administração

Via oral.

Os doentes devem ser instruídos a engolir o(s) comprimido(s) inteiro(s) com ou sem alimentos. Devido ao sabor amargo, recomenda-se que os comprimidos revestidos por película não sejam mastigados ou esmagados (ver secção 5.2).

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Coadministração com rosuvastatina (ver secção 4.5).

#### Utilização com indutores fortes da P-gp

Medicamentos que são indutores fortes da glicoproteína P (P-gp) no intestino (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, rifabutina e hipericão). A coadministração irá diminuir significativamente as concentrações plasmáticas de ledipasvir e de sofosbuvir podendo resultar na perda de eficácia de Harvoni (ver secção 4.5).

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

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

#### Atividade específica para os genótipos

No que respeita aos regimes recomendados com diferentes genótipos do VHC, ver secção 4.2. No que respeita à atividade clínica e virológica específica contra os genótipos, ver secção 5.1.

Os dados clínicos que apoiam a utilização de Harvoni em adultos infetados pelo VHC de genótipo 3 são limitados (ver secção 5.1). A eficácia relativa de um regime de 12 semanas consistindo em ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina, em comparação com a de um regime de 24 semanas de sofosbuvir + ribavirina não foi investigada. Aconselha-se um tratamento conservador durante 24 semanas em todos os doentes com genótipo 3 anteriormente tratados e nos doentes com cirrose com genótipo 3 sem exposição anterior ao tratamento (ver secção 4.2). Na infeção pelo genótipo 3, a utilização de Harvoni (sempre em combinação com ribavirina) só deve ser considerada para doentes que se crê apresentarem risco elevado de progressão clínica da doença e que não têm opções de tratamento alternativas.

Os dados clínicos que apoiam a utilização de Harvoni em adultos infetados pelo VHC de genótipo 2 e 6 são limitados (ver secção 5.1).

#### Bradycardia grave e bloqueio cardíaco

Têm sido observados casos potencialmente fatais de bradicardia grave e bloqueio cardíaco quando regimes contendo sofosbuvir são utilizados em associação com amiodarona. A bradicardia ocorreu geralmente dentro de horas a dias, mas foram observados casos de aparecimento mais tardio, a maioria dos quais até 2 semanas após o início do tratamento para o VHC.

A amiodarona só deve ser utilizada em doentes a tomarem Harvoni quando outros tratamentos antiarrítmicos alternativos não são tolerados ou são contraindicados.

No caso de a utilização concomitante da amiodarona ser considerada necessária, recomenda-se que os doentes sejam sujeitos a monitorização cardíaca em contexto hospitalar durante as primeiras 48 horas após a coadministração, após a qual deve ser instituída monitorização diária da frequência cardíaca em regime ambulatorio ou de automonitorização, pelo menos durante as 2 primeiras semanas de tratamento.

Devido à longa semivida da amiodarona, deve proceder-se também a uma monitorização cardíaca tal como descrito acima no caso dos doentes que suspenderam a toma da amiodarona nos últimos meses e que irão iniciar a toma de Harvoni.

Todos os doentes que estejam a utilizar concomitantemente ou tenham utilizado recentemente amiodarona, devem ser alertados para os sintomas de bradicardia e bloqueio cardíaco e informados da necessidade de contactarem urgentemente um médico caso verifiquem algum desses sintomas.

#### Utilização em doentes com diabetes

Após o início do tratamento com antivírico de ação direta (AAD) contra o VHC, os doentes com diabetes podem beneficiar de um melhor controlo da glucose, resultando potencialmente em hipoglicemia sintomática. Os níveis de glucose dos doentes com diabetes que tenham iniciado a terapêutica com antivírico de ação direta devem ser cuidadosamente monitorizados, em especial durante os 3 primeiros meses e, quando necessário, a sua medicação para a diabetes deve ser alterada. O médico responsável pelo tratamento da diabetes deve ser informado sobre o início da terapêutica com antivírico de ação direta.

#### Coinfeção por VHC/VHB (vírus da hepatite B)

Foram notificados casos de reativação do vírus da hepatite B (VHB), alguns deles fatais, durante ou após o tratamento com agentes antivíricos de ação direta. Antes do início do tratamento, deve ser efetuada a triagem para o VHB em todos os doentes. Os doentes coinfectados por VHC/VHB estão em risco de reativação do VHB e, por conseguinte, devem ser monitorizados e controlados de acordo com as orientações clínicas atuais.

#### Tratamento de doentes com exposição anterior a antivíricos de ação direta contra o VHC

Em doentes que não respondem ao tratamento com ledipasvir/sofosbuvir, observa-se, na maioria dos casos, uma seleção de mutações em NS5A associadas a resistência que diminuem substancialmente a sensibilidade ao ledipasvir (ver secção 5.1). Dados limitados indicam que este tipo de mutações na NS5A não sofre reversão durante o seguimento a longo prazo. Não existem presentemente dados que apoiem a eficácia da repetição do tratamento em doentes que não responderam a ledipasvir/sofosbuvir, com um regime subsequente que contenha um inibidor da NS5A. Analogamente, não existem presentemente dados que apoiem a eficácia dos inibidores da protease NS3/4A em doentes que não responderam previamente a um tratamento anterior que incluiu um inibidor da protease NS3/4A. Por conseguinte, estes doentes podem depender de outras classes de medicamentos para eliminação da infeção pelo VHC. Consequentemente, deverá ser considerado um tratamento mais longo em doentes cujas opções subsequentes de repetição do tratamento são incertas.

#### Compromisso renal

Os dados de segurança são limitados em doentes com compromisso renal grave (TFGe  $< 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) e DRFT necessitando de hemodiálise. Harvoni pode ser utilizado nestes doentes sem ajuste posológico quando não estiverem disponíveis outras opções terapêuticas relevantes (ver secções 4.8, 5.1 e 5.2). Quando Harvoni é utilizado em associação com a ribavirina consulte também o Resumo das Características do Medicamento da ribavirina no caso de doentes com depuração da creatinina (CrCl)  $< 50 \text{ ml/min}$  (ver secção 5.2).

#### Adultos com cirrose descompensada e/ou que estão em lista de espera para transplante hepático ou doentes pós-transplante hepático

A eficácia de ledipasvir/sofosbuvir em doentes infetados pelo VHC de genótipo 5 e genótipo 6 com cirrose descompensada e/ou que estão em lista de espera para transplante hepático ou doentes pós-transplante hepático não foi investigada. O tratamento com Harvoni deve ser orientado por uma avaliação dos potenciais benefícios e riscos para o doente individual.

#### Utilização com indutores moderados da P-gp

Os medicamentos que são indutores moderados da P-gp no intestino (p. ex., oxcarbazepina) podem diminuir as concentrações plasmáticas do ledipasvir e do sofosbuvir, levando à redução do efeito

terapêutico de Harvoni. A coadministração destes medicamentos com Harvoni não é recomendada (ver secção 4.5).

#### Utilização com certos regimes antirretrovirais contra o VIH

Harvoni demonstrou aumentar a exposição ao tenofovir, especialmente quando utilizado juntamente com um regime contra o VIH contendo tenofovir disoproxil fumarato e um intensificador farmacocinético (ritonavir ou cobicistate). A segurança de tenofovir disoproxil fumarato no contexto terapêutico de Harvoni e de um intensificador farmacocinético não foi estabelecida. Os riscos e benefícios potenciais associados à coadministração de Harvoni com o comprimido de associação de dose fixa contendo elvitegravir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato ou com tenofovir disoproxil fumarato administrados juntamente com um inibidor da protease do VIH potenciado (p. ex., atazanavir ou darunavir) devem ser considerados, especialmente em doentes com um maior risco de disfunção renal. Os doentes medicados com Harvoni concomitantemente com elvitegravir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato ou com tenofovir disoproxil fumarato e um inibidor da protease do VIH potenciado devem ser monitorizados para deteção de reações adversas associadas ao tenofovir. Consulte os Resumos das Características do Medicamento de tenofovir disoproxil fumarato, de emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato ou de elvitegravir/cobicistate/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato para as recomendações sobre monitorização renal.

#### Utilização com inibidores da HMG-CoA redutase

A coadministração de Harvoni e inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas) pode aumentar significativamente a concentração da estatina, o que aumenta o risco de miopatia e de rabdomiólise (ver secção 4.5).

#### População pediátrica

A utilização de Harvoni não é recomendada em doentes pediátricos com < 3 anos de idade, porque a segurança e eficácia não foram estabelecidas nesta população.

#### Excipientes

Harvoni contém o corante azoico amarelo-*sunset* FCF (E110), que pode causar reações alérgicas. Também contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

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

#### Potencial de Harvoni para afetar outros medicamentos

O ledipasvir é um inibidor *in vitro* do transportador de fármacos P-gp e da proteína de resistência ao cancro da mama (BCRP, *breast cancer resistance protein*) e pode aumentar a absorção intestinal de substratos destes transportadores administrados concomitantemente.

#### Potencial de outros medicamentos para afetar Harvoni

O ledipasvir e o sofosbuvir são substratos do transportador de fármacos P-gp e da BCRP, enquanto o GS-331007 não é.

Os medicamentos que são indutores fortes da P-gp (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, rifabutina e hipericão) podem diminuir significativamente as concentrações plasmáticas de ledipasvir e de sofosbuvir, reduzindo o efeito terapêutico de ledipasvir/sofosbuvir e, portanto, são contraindicados com Harvoni (ver secção 4.3). Os medicamentos que são indutores moderados da P-gp no intestino (p. ex., oxcarbazepina) podem diminuir as concentrações plasmáticas do ledipasvir e do sofosbuvir, levando à redução do efeito terapêutico de Harvoni. A coadministração destes medicamentos com Harvoni não é recomendada (ver secção 4.4). A coadministração com medicamentos que inibem a P-gp e/ou a BCRP pode aumentar as concentrações plasmáticas de ledipasvir e sofosbuvir, sem aumentar a concentração plasmática do GS-331007; Harvoni pode ser coadministrado com inibidores da P-gp e/ou da BCRP. Não são de prever interações medicamentosas clinicamente significativas com ledipasvir/sofosbuvir mediadas pelas enzimas CYP450 ou UGT1A1.

#### Doentes tratados com antagonistas da vitamina K

Dado que a função hepática se pode alterar durante o tratamento com Harvoni, é recomendada uma monitorização atenta dos valores da relação normalizada internacional (INR, *International Normalised Ratio*).

#### Impacto da terapêutica com AAD nos medicamentos metabolizados pelo fígado

A farmacocinética dos medicamentos que são metabolizados pelo fígado (p. ex., agentes imunossuppressores, tais como os inibidores da calcineurina) pode ser afetada por alterações na função hepática durante a terapêutica com AAD, relacionadas com a depuração do VHC.

#### Interações entre Harvoni e outros medicamentos

A Tabela 6 apresenta uma lista de interações medicamentosas estabelecidas ou que são, potencialmente, clinicamente significativas (onde o intervalo de confiança [IC] de 90% da razão da média geométrica pelos mínimos quadrados [GLSM, *geometric least-squares mean*] era semelhante “↔”, estava acima “↑”, ou estava abaixo “↓” dos limites de equivalência predeterminados). As interações medicamentosas descritas baseiam-se em estudos realizados com ledipasvir/sofosbuvir ou com ledipasvir e sofosbuvir como agentes individuais, ou são interações medicamentosas previstas, que podem ocorrer com ledipasvir/sofosbuvir. Esta tabela não é totalmente abrangente.

**Tabela 6: Interações entre Harvoni e outros medicamentos**

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) da AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Recomendação respeitante à coadministração com Harvoni
<b>AGENTES REDUTORES DE ÁCIDO</b>		
		A solubilidade de ledipasvir diminui com o aumento do pH. Prevê-se que os medicamentos que aumentam o pH gástrico diminuam a concentração de ledipasvir.
<i>Antiácidos</i>		
p. ex., Hidróxido de alumínio ou hidróxido de magnésio; carbonato de cálcio	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↓ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Aumento do pH gástrico)	Recomenda-se separar a administração do antiácido e de Harvoni em pelo menos 4 horas.



Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) da AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Recomendação respeitante à coadministração com Harvoni
<i>Antagonistas dos recetores H<sub>2</sub></i>		
<p>Famotidina (dose única de 40 mg)/ ledipasvir (dose única de 90 mg)<sup>c</sup>/ sofosbuvir (dose única de 400 mg)<sup>c, d</sup></p> <p>Famotidina administrada simultaneamente com Harvoni<sup>d</sup></p> <p>Cimetidina<sup>e</sup> Nizatidina<sup>e</sup> Ranitidina<sup>e</sup></p>	<p>Ledipasvir ↓ C<sub>max</sub> 0,80 (0,69; 0,93) ↔ AUC 0,89 (0,76; 1,06)</p> <p>Sofosbuvir ↑ C<sub>max</sub> 1,15 (0,88; 1,50) ↔ AUC 1,11 (1,00; 1,24)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,06 (0,97; 1,14) ↔ AUC 1,06 (1,02; 1,11)</p> <p>(Aumento do pH gástrico)</p>	<p>Os antagonistas dos recetores H<sub>2</sub> podem ser administrados simultaneamente ou alternados com Harvoni numa dose que não exceda doses comparáveis a 40 mg de famotidina duas vezes por dia.</p>
<p>Famotidina (dose única de 40 mg)/ ledipasvir (dose única de 90 mg)<sup>c</sup>/ sofosbuvir (dose única de 400 mg)<sup>c, d</sup></p> <p>Famotidina administrada 12 horas antes de Harvoni<sup>d</sup></p>	<p>Ledipasvir ↓ C<sub>max</sub> 0,83 (0,69; 1,00) ↔ AUC 0,98 (0,80; 1,20)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C<sub>max</sub> 1,00 (0,76; 1,32) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,10)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,13 (1,07; 1,20) ↔ AUC 1,06 (1,01; 1,12)</p> <p>(Aumento do pH gástrico)</p>	
<i>Inibidores da bomba de prótons</i>		
<p>Omeprazol (20 mg uma vez por dia)/ ledipasvir (dose única de 90 mg)<sup>c</sup>/ sofosbuvir (dose única de 400 mg)<sup>c</sup></p> <p>Omeprazol administrado simultaneamente com Harvoni</p> <p>Lansoprazol<sup>e</sup> Rabeprazol<sup>e</sup> Pantoprazol<sup>e</sup> Esomeprazol<sup>e</sup></p>	<p>Ledipasvir ↓ C<sub>max</sub> 0,89 (0,61; 1,30) ↓ AUC 0,96 (0,66; 1,39)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C<sub>max</sub> 1,12 (0,88; 1,42) ↔ AUC 1,00 (0,80; 1,25)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,14 (1,01; 1,29) ↔ AUC 1,03 (0,96; 1,12)</p> <p>(Aumento do pH gástrico)</p>	<p>As doses de inibidores da bomba de prótons comparáveis a 20 mg de omeprazol podem ser administradas simultaneamente com Harvoni. Os inibidores da bomba de prótons não devem ser tomados antes de Harvoni.</p>
<b>ANTIARRÍTMICOS</b>		
<p>Amiodarona</p>	<p>Efeito sobre as concentrações de amiodarona, sofosbuvir e ledipasvir desconhecido.</p>	<p>A coadministração de amiodarona com um regime contendo sofosbuvir pode causar bradicardia sintomática grave. A utilizar apenas se não existir outra alternativa disponível. Recomenda-se uma monitorização atenta no caso de este medicamento ser administrado com Harvoni (ver secções 4.4 e 4.8).</p>

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) da AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Recomendação respeitante à coadministração com Harvoni
Digoxina	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↑ Digoxina ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Inibição da P-gp)	A coadministração de Harvoni com digoxina pode aumentar a concentração de digoxina. É necessária precaução e recomenda-se a monitorização das concentrações terapêuticas de digoxina quando esta é coadministrada com Harvoni.
<b>ANTICOAGULANTES</b>		
Etelilato de dabigatran	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↑ Dabigatran ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Inibição da P-gp)	Recomenda-se a monitorização clínica, à procura de sinais de hemorragia e anemia, quando o etelilato de dabigatran é coadministrado com Harvoni. Um teste de coagulação ajuda a identificar os doentes com um maior risco de hemorragia devido ao aumento da exposição ao dabigatran.
Antagonistas da vitamina K	Interação não estudada.	Recomenda-se uma monitorização atenta da INR com todos os antagonistas da vitamina K. Isto deve-se ao facto de a função hepática se alterar durante o tratamento com Harvoni.
<b>ANTICONVULSIVANTES</b>		
Fenobarbital Fenitoína	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Indução da P-gp)	Harvoni é contraindicado com fenobarbital e fenitoína (ver secção 4.3).
Carbamazepina	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↓ Ledipasvir  <i>Observado:</i> Sofosbuvir ↓ C <sub>max</sub> 0,52 (0,43; 0,62) ↓ AUC 0,52 (0,46; 0,59) C <sub>min</sub> (NA)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,04 (0,97; 1,11) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,04) C <sub>min</sub> (NA)  (Indução da P-gp)	Harvoni é contraindicado com carbamazepina (ver secção 4.3).
Oxcarbazepina	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Indução da P-gp)	Prevê-se que a coadministração de Harvoni com oxcarbazepina diminua a concentração de ledipasvir e de sofosbuvir, levando a uma redução do efeito terapêutico de Harvoni. Esta coadministração não é recomendada (ver secção 4.4).

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) da AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Recomendação respeitante à coadministração com Harvoni
<b>ANTIMICOBACTERIANOS</b>		
Rifampicina (600 mg uma vez por dia)/ ledipasvir (dose única de 90 mg) <sup>d</sup>	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> Rifampicina ↔ C <sub>max</sub> ↔ AUC ↔ C <sub>min</sub>  <i>Observado:</i> Ledipasvir ↓ C <sub>max</sub> 0,65 (0,56; 0,76) ↓ AUC 0,41 (0,36; 0,48)  (Indução da P-gp)	Harvoni é contraindicado com a rifampicina (ver secção 4.3).
Rifampicina (600 mg uma vez por dia)/ sofosbuvir (dose única de 400 mg) <sup>d</sup>	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> Rifampicina ↔ C <sub>max</sub> ↔ AUC ↔ C <sub>min</sub>  <i>Observado:</i> Sofosbuvir ↓ C <sub>max</sub> 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03)  (Indução da P-gp)	
Rifabutina	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↓ Ledipasvir  <i>Observado:</i> Sofosbuvir ↓ C <sub>max</sub> 0,64 (0,53; 0,77) ↓ AUC 0,76 (0,63; 0,91) C <sub>min</sub> (NA)  GS 331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,15 (1,03; 1,27) ↔ AUC 1,03 (0,95; 1,12) C <sub>min</sub> (NA)  (Indução da P-gp)	Harvoni é contraindicado com a rifabutina (ver secção 4.3).
Rifapentina	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Indução da P-gp)	Prevê-se que a coadministração de Harvoni com rifapentina diminua a concentração de ledipasvir e de sofosbuvir, reduzindo o efeito terapêutico de Harvoni. Esta coadministração não é recomendada.

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) da AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Recomendação respeitante à coadministração com Harvoni
<b>SEDATIVOS/HIPNÓTICOS</b>		
<p>Midazolam (dose única de 2,5 mg)/ ledipasvir (dose única de 90 mg)</p> <p>Ledipasvir (90 mg uma vez por dia)</p>	<p><i>Observado:</i></p> <p>Midazolam ↔ C<sub>max</sub> 1,07 (1,00; 1,14) ↔ AUC 0,99 (0,95; 1,04) (Inibição da CYP3A)</p> <p>Midazolam ↔ C<sub>max</sub> 0,95 (0,87; 1,04) ↔ AUC 0,89 (0,84; 0,95) (Indução da CYP3A)</p> <p><i>Previsto:</i></p> <p>↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p>	<p>Não são necessários ajustes da dose de Harvoni ou de midazolam.</p>
<b>ANTIVIRICOS ANTI-VIH: INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA</b>		
<p>Efavirenz/ emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato (600 mg/ 200 mg/ 300 mg/ uma vez por dia)/ ledipasvir (90 mg uma vez por dia)<sup>c/</sup> sofosbuvir (400 mg uma vez por dia)<sup>c, d</sup></p>	<p>Efavirenz ↔ C<sub>max</sub> 0,87 (0,79; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,84; 0,96) ↔ C<sub>min</sub> 0,91 (0,83; 0,99)</p> <p>Emtricitabina ↔ C<sub>max</sub> 1,08 (0,97; 1,21) ↔ AUC 1,05 (0,98; 1,11) ↔ C<sub>min</sub> 1,04 (0,98; 1,11)</p> <p>Tenofovir ↑ C<sub>max</sub> 1,79 (1,56; 2,04) ↑ AUC 1,98 (1,77; 2,23) ↑ C<sub>min</sub> 2,63 (2,32; 2,97)</p> <p>Ledipasvir ↓ C<sub>max</sub> 0,66 (0,59; 0,75) ↓ AUC 0,66 (0,59; 0,75) ↓ C<sub>min</sub> 0,66 (0,57; 0,76)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C<sub>max</sub> 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,94 (0,81; 1,10)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 0,86 (0,76; 0,96) ↔ AUC 0,90 (0,83; 0,97) ↔ C<sub>min</sub> 1,07 (1,02; 1,13)</p>	<p>Não são necessários ajustes da dose de Harvoni ou de efavirenz/ emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato.</p>

<b>Medicamento por áreas terapêuticas</b>	<b>Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) da AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub><sup>a,b</sup></b>	<b>Recomendação respeitante à coadministração com Harvoni</b>
Emtricitabina/ rilpivirina/ tenofovir disoproxil fumarato (200 mg/ 25 mg/ 300 mg/ uma vez por dia)/ ledipasvir (90 mg uma vez por dia) <sup>c/</sup> sofosbuvir (400 mg uma vez por dia) <sup>c, d</sup>	<p>Emtricitabina ↔ C<sub>max</sub> 1,02 (0,98; 1,06) ↔ AUC 1,05 (1,02; 1,08) ↔ C<sub>min</sub> 1,06 (0,97; 1,15)</p> <p>Rilpivirina ↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,88; 1,07) ↔ AUC 1,02 (0,94; 1,11) ↔ C<sub>min</sub> 1,12 (1,03; 1,21)</p> <p>Tenofovir ↔ C<sub>max</sub> 1,32 (1,25; 1,39) ↑ AUC 1,40 (1,31; 1,50) ↑ C<sub>min</sub> 1,91 (1,74; 2,10)</p> <p>Ledipasvir ↔ C<sub>max</sub> 1,01 (0,95; 1,07) ↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15) ↔ C<sub>min</sub> 1,16 (1,08; 1,25)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C<sub>max</sub> 1,05 (0,93; 1,20) ↔ AUC 1,10 (1,01; 1,21)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,06 (1,01; 1,11) ↔ AUC 1,15 (1,11; 1,19) ↔ C<sub>min</sub> 1,18 (1,13; 1,24)</p>	Não são necessários ajustes da dose de Harvoni ou de emtricitabina/ rilpivirina/ tenofovir disoproxil fumarato.
Abacavir/ lamivudina (600 mg/ 300 mg uma vez por dia)/ ledipasvir (90 mg uma vez por dia) <sup>c/</sup> sofosbuvir (400 mg uma vez por dia) <sup>c, d</sup>	<p>Abacavir ↔ C<sub>max</sub> 0,92 (0,87; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,85; 0,94)</p> <p>Lamivudina ↔ C<sub>max</sub> 0,93 (0,87; 1,00) ↔ AUC 0,94 (0,90; 0,98) ↔ C<sub>min</sub> 1,12 (1,05; 1,20)</p> <p>Ledipasvir ↔ C<sub>max</sub> 1,10 (1,01; 1,19) ↔ AUC 1,18 (1,10; 1,28) ↔ C<sub>min</sub> 1,26 (1,17; 1,36)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C<sub>max</sub> 1,08 (0,85; 1,35) ↔ AUC 1,21 (1,09; 1,35)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,00 (0,94; 1,07) ↔ AUC 1,05 (1,01; 1,09) ↔ C<sub>min</sub> 1,08 (1,01; 1,14)</p>	Não são necessários ajustes da dose de Harvoni ou de abacavir/ lamivudina.

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) da AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Recomendação respeitante à coadministração com Harvoni
<b>ANTIVIRICOS ANTI-VIH: INIBIDORES DA PROTEASE DO VIH</b>		
Atazanavir potenciado com ritonavir (300 mg/ 100 mg uma vez por dia)/ ledipasvir (90 mg uma vez por dia) <sup>c/</sup> sofosbuvir (400 mg uma vez por dia) <sup>c, d</sup>	<p>Atazanavir ↔ C<sub>max</sub> 1,07 (1,00; 1,15) ↔ AUC 1,33 (1,25; 1,42) ↑ C<sub>min</sub> 1,75 (1,58; 1,93)</p> <p>Ledipasvir ↑ C<sub>max</sub> 1,98 (1,78; 2,20) ↑ AUC 2,13 (1,89; 2,40) ↑ C<sub>min</sub> 2,36 (2,08; 2,67)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C<sub>max</sub> 0,96 (0,88; 1,05) ↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,13 (1,08; 1,19) ↔ AUC 1,23 (1,18; 1,29) ↔ C<sub>min</sub> 1,28 (1,21; 1,36)</p>	<p>Não são necessários ajustes da dose de Harvoni ou de atazanavir (potenciado com ritonavir).</p> <p>No que respeita à associação de tenofovir/emtricitabina + atazanavir/ritonavir, ver abaixo.</p>
<p>Atazanavir potenciado com ritonavir (300 mg/ 100 mg uma vez por dia) + emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato (200 mg/ 300 mg uma vez por dia)/ ledipasvir (90 mg uma vez por dia)<sup>c/</sup> sofosbuvir (400 mg uma vez por dia)<sup>c, d</sup></p> <p>Administrados simultaneamente<sup>f</sup></p>	<p>Atazanavir ↔ C<sub>max</sub> 1,07 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,27 (1,18; 1,37) ↑ C<sub>min</sub> 1,63 (1,45; 1,84)</p> <p>Ritonavir ↔ C<sub>max</sub> 0,86 (0,79; 0,93) ↔ AUC 0,97 (0,89; 1,05) ↑ C<sub>min</sub> 1,45 (1,27; 1,64)</p> <p>Emtricitabina ↔ C<sub>max</sub> 0,98 (0,94; 1,02) ↔ AUC 1,00 (0,97; 1,04) ↔ C<sub>min</sub> 1,04 (0,96; 1,12)</p> <p>Tenofovir ↑ C<sub>max</sub> 1,47 (1,37; 1,58) ↔ AUC 1,35 (1,29; 1,42) ↑ C<sub>min</sub> 1,47 (1,38; 1,57)</p> <p>Ledipasvir ↑ C<sub>max</sub> 1,68 (1,54; 1,84) ↑ AUC 1,96 (1,74; 2,21) ↑ C<sub>min</sub> 2,18 (1,91; 2,50)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C<sub>max</sub> 1,01 (0,88; 1,15) ↔ AUC 1,11 (1,02; 1,21)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,17 (1,12; 1,23) ↔ AUC 1,31 (1,25; 1,36) ↑ C<sub>min</sub> 1,42 (1,34; 1,49)</p>	<p>Quando administrado com tenofovir disoproxil fumarato utilizado juntamente com atazanavir/ritonavir, Harvoni aumentou a concentração de tenofovir.</p> <p>A segurança de tenofovir disoproxil fumarato no contexto terapêutico de Harvoni e de um intensificador farmacocinético (p. ex., ritonavir ou cobicistate) não foi estabelecida.</p> <p>A associação deve ser utilizada com precaução com monitorização renal frequente, se não estiverem disponíveis outras alternativas (ver secção 4.4).</p> <p>As concentrações de atazanavir também aumentam, com o risco de um aumento dos níveis de bilirrubina/de icterícia. Este risco é ainda mais elevado se a ribavirina for utilizada como parte do tratamento para o VHC.</p>

<b>Medicamento por áreas terapêuticas</b>	<b>Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) da AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub><sup>a,b</sup></b>	<b>Recomendação respeitante à coadministração com Harvoni</b>
Darunavir potenciado com ritonavir (800 mg/ 100 mg uma vez por dia)/ ledipasvir (90 mg uma vez por dia) <sup>d</sup>	<p>Darunavir ↔ C<sub>max</sub> 1,02 (0,88; 1,19) ↔ AUC 0,96 (0,84; 1,11) ↔ C<sub>min</sub> 0,97 (0,86; 1,10)</p> <p>Ledipasvir ↑ C<sub>max</sub> 1,45 (1,34; 1,56) ↑ AUC 1,39 (1,28; 1,49) ↑ C<sub>min</sub> 1,39 (1,29; 1,51)</p>	<p>Não são necessários ajustes da dose de Harvoni ou de darunavir (potenciado com ritonavir).</p> <p>No que respeita à associação de tenofovir/emtricitabina + darunavir/ritonavir, ver abaixo.</p>
Darunavir potenciado com ritonavir (800 mg/ 100 mg uma vez por dia)/ sofosbuvir (400 mg uma vez por dia)	<p>Darunavir ↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,94; 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00) ↔ C<sub>min</sub> 0,86 (0,78; 0,96)</p> <p>Sofosbuvir ↑ C<sub>max</sub> 1,45 (1,10; 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,90; 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30)</p>	
<p>Darunavir potenciado com ritonavir (800 mg/ 100 mg uma vez por dia) + emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato (200 mg/ 300 mg uma vez por dia)/ ledipasvir (90 mg uma vez por dia)<sup>c/</sup> sofosbuvir (400 mg uma vez por dia)<sup>c, d</sup></p> <p>Administrados simultaneamente<sup>f</sup></p>	<p>Darunavir ↔ C<sub>max</sub> 1,01 (0,96; 1,06) ↔ AUC 1,04 (0,99; 1,08) ↔ C<sub>min</sub> 1,08 (0,98; 1,20)</p> <p>Ritonavir ↔ C<sub>max</sub> 1,17 (1,01; 1,35) ↔ AUC 1,25 (1,15; 1,36) ↑ C<sub>min</sub> 1,48 (1,34; 1,63)</p> <p>Emtricitabina ↔ C<sub>max</sub> 1,02 (0,96; 1,08) ↔ AUC 1,04 (1,00; 1,08) ↔ C<sub>min</sub> 1,03 (0,97; 1,10)</p> <p>Tenofovir ↑ C<sub>max</sub> 1,64 (1,54; 1,74) ↑ AUC 1,50 (1,42; 1,59) ↑ C<sub>min</sub> 1,59 (1,49; 1,70)</p> <p>Ledipasvir ↔ C<sub>max</sub> 1,11 (0,99; 1,24) ↔ AUC 1,12 (1,00; 1,25) ↔ C<sub>min</sub> 1,17 (1,04; 1,31)</p> <p>Sofosbuvir ↓ C<sub>max</sub> 0,63 (0,52; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,65; 0,82)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,10 (1,04; 1,16) ↔ AUC 1,20 (1,16; 1,24) ↔ C<sub>min</sub> 1,26 (1,20; 1,32)</p>	<p>Quando administrado com darunavir/ritonavir utilizado juntamente com tenofovir disoproxil fumarato, Harvoni aumentou a concentração de tenofovir.</p> <p>A segurança de tenofovir disoproxil fumarato no contexto terapêutico de Harvoni e de um intensificador farmacocinético (p. ex., ritonavir ou cobicistate) não foi estabelecida.</p> <p>A associação deve ser utilizada com precaução com monitorização renal frequente, se não estiverem disponíveis outras alternativas (ver secção 4.4).</p>

<b>Medicamento por áreas terapêuticas</b>	<b>Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) da AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub><sup>a,b</sup></b>	<b>Recomendação respeitante à coadministração com Harvoni</b>
Lopinavir potenciado com ritonavir + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↑ Lopinavir ↑ Ritonavir  ↔ Emtricitabina ↑ Tenofovir  ↑ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Quando administrado com lopinavir/ritonavir utilizado juntamente com tenofovir disoproxil fumarato, prevê-se que Harvoni aumente a concentração de tenofovir.  A segurança de tenofovir disoproxil fumarato no contexto terapêutico de Harvoni e de um intensificador farmacocinético (p. ex., ritonavir ou cobicistate) não foi estabelecida.  A associação deve ser utilizada com precaução com monitorização renal frequente, se não estiverem disponíveis outras alternativas (ver secção 4.4).
Tipranavir potenciado com ritonavir	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Indução da P-gp)	Prevê-se que a coadministração de Harvoni com tipranavir (potenciado com ritonavir) diminua a concentração de ledipasvir, reduzindo o efeito terapêutico de Harvoni. Esta coadministração não é recomendada.
<b>ANTIVIRICOS ANTI-VIH: INIBIDORES DA INTEGRASE</b>		
Raltegravir (400 mg duas vezes por dia)/ledipasvir (90 mg uma vez por dia) <sup>d</sup>	Raltegravir ↓ C <sub>max</sub> 0,82 (0,66; 1,02) ↔ AUC 0,85 (0,70; 1,02) ↑ C <sub>min</sub> 1,15 (0,90; 1,46)  Ledipasvir ↔ C <sub>max</sub> 0,92 (0,85; 1,00) ↔ AUC 0,91 (0,84; 1,00) ↔ C <sub>min</sub> 0,89 (0,81; 0,98)	Não são necessários ajustes da dose de Harvoni ou de raltegravir.
Raltegravir (400 mg duas vezes por dia)/sofosbuvir (400 mg uma vez por dia) <sup>d</sup>	Raltegravir ↓ C <sub>max</sub> 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ C <sub>min</sub> 0,95 (0,81; 1,12)  Sofosbuvir ↔ C <sub>max</sub> 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,09 (0,99; 1,19) ↔ AUC 1,02 (0,97; 1,08)	



<b>Medicamento por áreas terapêuticas</b>	<b>Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) da AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub><sup>a,b</sup></b>	<b>Recomendação respeitante à coadministração com Harvoni</b>
Elvitegravir/ cobicistate/ emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato (150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg uma vez por dia)/ ledipasvir (90 mg uma vez por dia) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg uma vez por dia) <sup>c</sup>	<p>Interação não estudada.</p> <p><i>Previsto:</i> ↔ Emtricitabina ↑ Tenofovir</p> <p><i>Observado:</i> Elvitegravir ↔ C<sub>max</sub> 0,88 (0,82; 0,95) ↔ AUC 1,02 (0,95; 1,09) ↑ C<sub>min</sub> 1,36 (1,23; 1,49)</p> <p>Cobicistate ↔ C<sub>max</sub> 1,25 (1,18; 1,32) ↑ AUC 1,59 (1,49; 1,70) ↑ C<sub>min</sub> 4,25 (3,47; 5,22)</p> <p>Ledipasvir ↑ C<sub>max</sub> 1,63 (1,51; 1,75) ↑ AUC 1,78 (1,64; 1,94) ↑ C<sub>min</sub> 1,91 (1,76; 2,08)</p> <p>Sofosbuvir ↑ C<sub>max</sub> 1,33 (1,14; 1,56) ↑ AUC 1,36 (1,21; 1,52)</p> <p>GS-331007 ↑ C<sub>max</sub> 1,33 (1,22; 1,44) ↑ AUC 1,44 (1,41; 1,48) ↑ C<sub>min</sub> 1,53 (1,47; 1,59)</p>	<p>Quando administrado com elvitegravir/ cobicistate/ emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato, prevê-se que Harvoni aumente a concentração de tenofovir.</p> <p>A segurança de tenofovir disoproxil fumarato no contexto terapêutico de Harvoni e de um intensificador farmacocinético (p. ex., ritonavir ou cobicistate) não foi estabelecida.</p> <p>A associação deve ser utilizada com precaução com monitorização renal frequente, se não estiverem disponíveis outras alternativas (ver secção 4.4).</p>
Dolutegravir	<p>Interação não estudada.</p> <p><i>Previsto:</i> ↔ Dolutegravir ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p>	Não são necessários ajustes da dose.
<b>SUPLEMENTOS À BASE DE PLANTAS</b>		
Hipericão	<p>Interação não estudada.</p> <p><i>Previsto:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p> <p>(Indução da P-gp)</p>	Harvoni é contraindicado com hipericão (ver secção 4.3).
<b>INIBIDORES DA HMG-COA REDUTASE</b>		
Rosuvastatina <sup>g</sup>	<p>↑ Rosuvastatina</p> <p>(Inibição dos transportadores de fármacos OATP e BCRP)</p>	A coadministração de Harvoni com rosuvastatina pode aumentar significativamente a concentração de rosuvastatina (aumento de várias vezes da AUC), o que está associado a um aumento do risco de miopatia, incluindo rabiomiólise. A coadministração de Harvoni com rosuvastatina é contraindicada (ver secção 4.3).

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) da AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Recomendação respeitante à coadministração com Harvoni
Pravastatina <sup>g</sup>	↑ Pravastatina	A coadministração de Harvoni com pravastatina pode aumentar significativamente a concentração da pravastatina, o que está associado a um aumento do risco de miopatia. Recomenda-se o controlo clínico e bioquímico nestes doentes, podendo ser necessário um ajuste da dose (ver secção 4.4).
Outras estatinas	<i>Previsto:</i> ↑ estatinas	Não se podem excluir interações com outros inibidores da HMG-CoA redutase. Quando coadministradas com Harvoni, deve ser considerada uma dose menor de estatinas e deve ser efetuada uma monitorização cuidadosa de reações adversas relacionadas às mesmas (ver secção 4.4).
<b>ANALGÉSICOS NARCÓTICOS</b>		
Metadona	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↔ Ledipasvir	Não são necessários ajustes da dose de Harvoni ou de metadona.
Metadona (terapêutica de manutenção com metadona [30 a 130 mg/dia]/ sofosbuvir (400 mg uma vez por dia) <sup>d</sup>	R-metadona ↔ C <sub>max</sub> 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C <sub>min</sub> 0,94 (0,77; 1,14)  S-metadona ↔ C <sub>max</sub> 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C <sub>min</sub> 0,95 (0,74; 1,22)  Sofosbuvir ↓ C <sub>max</sub> 0,95 (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30 (1,00; 1,69)  GS-331007 ↓ C <sub>max</sub> 0,73 (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04 (0,89; 1,22)	
<b>IMUNOSSUPRESSORES</b>		
Ciclosporina <sup>g</sup>	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↑ Ledipasvir ↔ Ciclosporina	Não são necessários ajustes da dose de Harvoni ou de ciclosporina no início da coadministração. Posteriormente, pode ser necessária uma monitorização atenta e um potencial ajuste da dose de ciclosporina.
Ciclosporina (dose única de 600 mg)/ sofosbuvir (dose única de 400 mg) <sup>h</sup>	Ciclosporina ↔ C <sub>max</sub> 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14)  Sofosbuvir ↑ C <sub>max</sub> 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30)  GS-331007 ↓ C <sub>max</sub> 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20)	

Medicamento por áreas terapêuticas	Efeitos sobre os níveis dos medicamentos. Razão média (intervalo de confiança de 90%) da AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Recomendação respeitante à coadministração com Harvoni
Tacrolímus	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↔ Ledipasvir	Não são necessários ajustes da dose de Harvoni ou de tacrolímus no início da coadministração. Posteriormente, pode ser necessária uma monitorização atenta e um potencial ajuste da dose de tacrolímus.
Tacrolímus (dose única de 5 mg)/ sofosbuvir (dose única de 400 mg) <sup>h</sup>	Tacrolímus ↓ C <sub>max</sub> 0,73 (0,59; 0,90) ↑ AUC 1,09 (0,84; 1,40)  Sofosbuvir ↓ C <sub>max</sub> 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13)	
<b>CONTRACETIVOS ORAIS</b>		
Norgestimato/ etinilestradiol (norgestimato 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinilestradiol 0,025 mg)/ ledipasvir (90 mg uma vez por dia) <sup>d</sup>	Norelgestromina ↔ C <sub>max</sub> 1,02 (0,89; 1,16) ↔ AUC 1,03 (0,90; 1,18) ↔ C <sub>min</sub> 1,09 (0,91; 1,31)  Norgestrel ↔ C <sub>max</sub> 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,99 (0,82; 1,20) ↔ C <sub>min</sub> 1,00 (0,81; 1,23)  Etinilestradiol ↑ C <sub>max</sub> 1,40 (1,18; 1,66) ↔ AUC 1,20 (1,04; 1,39) ↔ C <sub>min</sub> 0,98 (0,79; 1,22)	Não são necessários ajustes da dose dos contraceptivos orais.
Norgestimato/ etinilestradiol (norgestimato 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinilestradiol 0,025 mg)/ sofosbuvir (400 mg uma vez por dia) <sup>d</sup>	Norelgestromina ↔ C <sub>max</sub> 1,07 (0,94; 1,22) ↔ AUC 1,06 (0,92; 1,21) ↔ C <sub>min</sub> 1,07 (0,89; 1,28)  Norgestrel ↔ C <sub>max</sub> 1,18 (0,99; 1,41) ↑ AUC 1,19 (0,98; 1,45) ↑ C <sub>min</sub> 1,23 (1,00; 1,51)  Etinilestradiol ↔ C <sub>max</sub> 1,15 (0,97; 1,36) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,26) ↔ C <sub>min</sub> 0,99 (0,80; 1,23)	

a Razão média (IC de 90%) da farmacocinética dos fármacos coadministrados com um medicamento do estudo isolado ou em associação com ambos os medicamentos do estudo. Sem efeito = 1,00.

b Todos os estudos de interação foram realizados em voluntários saudáveis.

c Administrado como Harvoni.

d Ausência de ligações de interação farmacocinética 70-143%.

e Estes são fármacos dentro de uma classe na qual se podem prever interações semelhantes.

f A administração escalonada (intervalo de 12 horas) de atazanavir/ritonavir + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato ou de darunavir/ritonavir + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato e Harvoni apresentou resultados semelhantes.

g Este estudo foi realizado na presença de outros dois antiviricos de ação direta.

h Limites de equivalência/bioequivalência 80-125%.

## **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

### Mulheres com potencial para engravidar/contraceção em homens e mulheres

Quando Harvoni é utilizado em associação com a ribavirina, deve tomar-se extrema precaução para evitar a gravidez em doentes do sexo feminino e em parceiras de doentes do sexo masculino. Efeitos teratogénicos e/ou embriocidas significativos foram demonstrados em todas as espécies animais expostas à ribavirina. As mulheres com potencial para engravidar ou os seus parceiros do sexo masculino devem utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento e durante um período de tempo após o tratamento ter terminado, de acordo com o recomendado no Resumo das Características do Medicamento da ribavirina. Consultar o Resumo das Características do Medicamento da ribavirina para mais informações.

### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de ledipasvir, sofosbuvir ou Harvoni em mulheres grávidas é limitada (menos de 300 gravidezes expostas) ou inexistente.

Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos diretos no que respeita à toxicidade reprodutiva. Não se observaram efeitos significativos sobre o desenvolvimento fetal com ledipasvir ou sofosbuvir em ratos e coelhos. Contudo, não foi possível estimar na totalidade as margens de exposição atingidas com o sofosbuvir no rato em relação à exposição humana com a dose clínica recomendada (ver secção 5.3).

Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Harvoni durante a gravidez.

### Amamentação

Desconhece-se se o ledipasvir ou o sofosbuvir e os seus metabolitos são excretados no leite humano.

Os dados farmacocinéticos disponíveis em animais mostraram excreção de ledipasvir e de metabolitos de sofosbuvir no leite (ver secção 5.3).

Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Por conseguinte, Harvoni não deve ser utilizado durante a amamentação.

### Fertilidade

Não existem dados no ser humano sobre o efeito de Harvoni na fertilidade. Os estudos em animais não indicam efeitos nefastos de ledipasvir ou sofosbuvir na fertilidade.

Se a ribavirina for coadministrada com Harvoni, aplicam-se as contra-indicações respeitantes à utilização de ribavirina durante a gravidez e a amamentação (ver também o Resumo das Características do Medicamento da ribavirina).

## **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de Harvoni (administrado isoladamente ou em associação com ribavirina) sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Contudo, os doentes devem ser advertidos de que a fadiga foi mais frequente em doentes tratados com ledipasvir/sofosbuvir em comparação com o placebo.

## 4.8 Efeitos indesejáveis

### Resumo do perfil de segurança em adultos

A avaliação da segurança de Harvoni baseou-se, principalmente, em dados agrupados de estudos clínicos de fase 3, sem um controlo, em 1952 doentes que receberam Harvoni durante 8, 12 ou 24 semanas, incluindo 872 doentes que receberam Harvoni em associação com rivabirina.

A proporção de doentes que descontinuou permanentemente o tratamento devido a acontecimentos adversos foi de 0%, < 1% e 1% nos doentes medicados com ledipasvir/sofosbuvir, respetivamente, durante 8, 12 e 24 semanas, e < 1%, 0% e 2% nos doentes medicados com a terapêutica de associação de ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina, respetivamente, durante 8, 12 e 24 semanas.

Em estudos clínicos, fadiga e cefaleias foram mais frequentes em doentes tratados com ledipasvir/sofosbuvir em comparação com o placebo. Quando ledipasvir/sofosbuvir foi estudado com ribavirina, as reações adversas a medicamentos mais frequentes à terapêutica de associação de ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina foram consistentes com o perfil de segurança conhecido da ribavirina, sem aumento da frequência ou gravidade das reações adversas a medicamentos previstas.

### Lista tabelada de acontecimentos adversos

As seguintes reações adversas a medicamentos foram identificadas com Harvoni (Tabela 7). As reações adversas estão a seguir indicadas por classes de sistemas de órgãos e frequência. As frequências são definidas como se segue: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) ou muito raros ( $< 1/10.000$ ).

**Tabela 7: Reações adversas a medicamentos identificadas com Harvoni**

Frequência	Reação adversa a medicamentos
<i>Doenças do sistema nervoso:</i>	
Muito frequentes	cefaleias
<i>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:</i>	
Frequentes	erupção cutânea
Desconhecida	angioedema
<i>Perturbações gerais:</i>	
Muito frequentes	fadiga

### Adultos com cirrose descompensada e/ou que estão em lista de espera para transplante hepático ou doentes pós-transplante hepático

O perfil de segurança de ledipasvir/sofosbuvir com ribavirina durante 12 ou 24 semanas em adultos com doença hepática descompensada e/ou em doentes pós-transplante hepático foi avaliado em dois estudos abertos (SOLAR-1 e SOLAR-2). Não se detetaram novas reações adversas a medicamentos em doentes com cirrose descompensada e/ou em doentes pós-transplante hepático e que receberam ledipasvir/sofosbuvir com ribavirina. Embora, neste estudo, tenham ocorrido mais frequentemente acontecimentos adversos, incluindo acontecimentos adversos graves, em comparação com outros estudos que excluíram doentes descompensados e/ou doentes pós-transplante hepático, os acontecimentos adversos observados foram aqueles previstos como sequelas clínicas da doença hepática avançada e/ou transplante ou que eram consistentes com o perfil de segurança conhecido da ribavirina (ver secção 5.1 para detalhes sobre este estudo).

Durante o tratamento, ocorreram diminuições da hemoglobina para  $< 10$  g/dl e  $< 8,5$  g/dl em, respetivamente, 39% e 13% dos doentes tratados com ledipasvir/sofosbuvir com ribavirina. A ribavirina foi descontinuada em 15% dos doentes.

7% dos recetores de transplante hepático foram submetidos a uma modificação dos seus agentes imunossuppressores.

### Doentes com compromisso renal

Ledipasvir/sofosbuvir foi administrado durante 12 semanas a 18 doentes com HCC de genótipo 1 e compromisso renal grave num estudo aberto (Estudo 0154). Neste conjunto limitado de dados de segurança clínica, a taxa de acontecimentos adversos não estava claramente elevada em relação ao que é de esperar em doentes com compromisso renal grave.

A segurança de Harvoni foi avaliada num estudo não controlado com 12 semanas de duração incluindo 95 doentes com DRFT necessitando de diálise (Estudo 4063). Neste cenário, a exposição ao metabolito do sofosbuvir, GS-331007, está aumentada 20 vezes, excedendo os níveis para os quais foram observadas reações adversas em ensaios pré-clínicos. Neste conjunto limitado de dados de segurança clínica, a taxa de acontecimentos adversos e mortes não estava claramente elevada em relação ao que é de esperar em doentes com DRFT.

### População pediátrica

A segurança e eficácia de Harvoni em doentes pediátricos com 3 ou mais anos de idade têm por base os dados de um estudo clínico aberto de Fase 2 (Estudo 1116) que incluiu 226 doentes que foram tratados com ledipasvir/sofosbuvir durante 12 ou 24 semanas ou ledipasvir/sofosbuvir mais ribavirina durante 24 semanas. As reações adversas observadas foram consistentes com as observadas em estudos clínicos de ledipasvir/sofosbuvir em adultos (ver Tabela 7).

### Descrição de reações adversas selecionadas

#### *Arritmias cardíacas*

Têm sido observados casos de bradicardia grave e bloqueio cardíaco quando Harvoni é utilizado com amiodarona e/ou outros medicamentos que diminuem a frequência cardíaca (ver secções 4.4 e 4.5).

#### *Afeções dos tecidos cutâneos*

Frequência desconhecida: síndrome de Stevens-Johnson

### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação:

*Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>  
(preferencialmente)*

*ou através dos seguintes contactos:*

*Direção de Gestão do Risco de Medicamentos*

*Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53*

*1749-004 Lisboa*

*Tel: +351 21 798 73 73*

*Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)*

*E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)*

## **4.9 Sobredosagem**

As doses mais elevadas documentadas de ledipasvir e sofosbuvir foram, respetivamente, de 120 mg duas vezes por dia durante 10 dias e uma dose única de 1.200 mg. Nestes estudos em voluntários saudáveis, não se observaram efeitos desfavoráveis nestes níveis de dose e as reações adversas tiveram uma frequência e gravidade semelhantes às que foram notificadas nos grupos do placebo. Desconhecem-se os efeitos de doses mais elevadas.

Não existe um antídoto específico para a sobredosagem com Harvoni. Caso ocorra uma sobredosagem, o doente deve ser monitorizado quanto a sinais de toxicidade. O tratamento da sobredosagem com Harvoni consiste em medidas gerais de suporte incluindo monitorização dos sinais vitais e observação do estado clínico do doente. É improvável que a hemodiálise resulte em uma remoção significativa de ledipasvir, dado que o ledipasvir está altamente ligado às proteínas plasmáticas. A hemodiálise pode remover eficazmente o metabolito circulante predominante do sofosbuvir, o GS-331007, com uma razão de extração de 53%.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Antivírico de ação direta, código ATC: J05AP51

#### Mecanismo de ação

O ledipasvir é um inibidor do VHC dirigido à proteína NS5A do VHC, que é essencial para a replicação do ARN e para a agregação de viriões do VHC. A confirmação bioquímica da inibição da NS5A pelo ledipasvir não é atualmente possível, dado que a NS5A não tem função enzimática. Estudos *in vitro* de seleção de resistência e de resistência cruzada indicam que o modo de ação do ledipasvir tem como alvo a NS5A.

O sofosbuvir é um inibidor pan-genotípico da ARN polimerase do VHC, ARN-dependente, NS5B, que é essencial para a replicação viral. O sofosbuvir é um pró-fármaco nucleótido que é sujeito a metabolismo intracelular para formar o análogo farmacologicamente ativo da uridina trifosfato (GS-461203), que pode ser incorporado no ARN VHC pela polimerase NS5B e atua como terminador de cadeia. O GS-461203 (o metabolito ativo do sofosbuvir) não é um inibidor das ADN e ARN polimerases humanas, nem é um inibidor da ARN polimerase mitocondrial.

#### Atividade antivírica

Os valores da  $CE_{50}$  de ledipasvir e sofosbuvir contra replicões quiméricos ou de comprimento completo que codificam sequências da NS5A e da NS5B de isolados clínicos estão pormenorizados na Tabela 8. A presença de 40% de soro humano não teve qualquer efeito na atividade anti-VHC do sofosbuvir, mas diminuiu 12 vezes a atividade anti-VHC do ledipasvir contra replicões do VHC de genótipo 1a.

**Tabela 8: Atividade do ledipasvir e do sofosbuvir contra replicões quiméricos**

Genótipo dos replicões	Atividade de ledipasvir ( $CE_{50}$ , nM)		Atividade de sofosbuvir ( $CE_{50}$ , nM)	
	Replicões estáveis	Replicões transitórios da NS5A Mediana (intervalo) <sup>a</sup>	Replicões estáveis	Replicões transitórios da NS5B Mediana (intervalo) <sup>a</sup>
Genótipo 1a	0,031	0,018 (0,009-0,085)	40	62 (29-128)
Genótipo 1b	0,004	0,006 (0,004-0,007)	110	102 (45-170)
Genótipo 2a	21-249	-	50	29 (14-81)
Genótipo 2b	16-530 <sup>b</sup>	-	15 <sup>b</sup>	-
Genótipo 3a	168	-	50	81 (24-181)
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 6c	264 <sup>b</sup>	-	-	-

- a Replicões transitórios portadores de NS5A ou NS5B obtidos de isolados de doentes.
- b Os replicões quiméricos portadores de genes NS5A dos genótipos 2b, 5a, 6a e 6e foram utilizados para testar o ledipasvir enquanto que os replicões quiméricos portadores de genes NS5B do genótipo 2b, 5a ou 6a foram utilizados para testar o sofosbuvir.

## Resistência

### *Em cultura de células*

Replicões do VHC de genótipos 1a e 1b com sensibilidade reduzida ao ledipasvir foram selecionados em cultura de células. A sensibilidade reduzida ao ledipasvir foi associada à substituição primária Y93H da NS5A em ambos os genótipos, 1a e 1b. Além disso, desenvolveu-se uma substituição Q30E nos replicões do genótipo 1a. A mutagénese sítio-dirigida de VARs da NS5A revelou que as substituições que conferem uma alteração  $> 100$  vezes e  $\leq 1.000$  vezes da sensibilidade ao ledipasvir são as substituições Q30H/R, L31I/M/V, P32L e Y93T no genótipo 1a e P58D e Y93S no genótipo 1b; e as substituições que conferem uma alteração  $> 1.000$  vezes são as substituições M28A/G, Q30E/G/K, H58D, Y93C/H/N/S no genótipo 1a e A92K e Y93H no genótipo 1b.

Replicões do VHC de múltiplos genótipos, incluindo os genótipos 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a e 6a, com sensibilidade reduzida ao sofosbuvir foram selecionados em cultura de células. A sensibilidade reduzida ao sofosbuvir foi associada à substituição primária S282T da NS5B em todos os genótipos de replicões examinados. A mutagénese sítio-dirigida da substituição S282T em replicões de 8 genótipos conferiu uma sensibilidade 2 a 18 vezes menor ao sofosbuvir e diminuiu a capacidade de replicação viral em 89% a 99%, em comparação com o tipo selvagem correspondente.

### *Em estudos clínicos – Adultos – Genótipo 1*

Numa análise agrupada de doentes que receberam ledipasvir/sofosbuvir em estudos de fase 3 (ION-3, ION-1 e ION-2), 37 doentes (29 com genótipo 1a e 8 com genótipo 1b) qualificaram-se para análise da resistência resultante de falência virológica ou de descontinuação prematura do medicamento do estudo, e que tinham um ARN VHC  $> 1.000$  UI/ml. Os dados de sequenciação profunda da NS5A e NS5B (limite do ensaio de 1%), obtidos após o início do estudo, estavam disponíveis para, respetivamente, 37/37 e 36/37 doentes.

Variantes associadas à resistência (VARs) da NS5A foram observadas após o início do estudo em isolados de 29/37 doentes (22/29 com genótipo 1a e 7/8 com genótipo 1b) que não obtiveram uma resposta virológica sustentada (RVS). Dos 29 doentes com genótipo 1a que se qualificaram para testes de resistência, 22/29 (76%) doentes apresentavam uma ou mais VARs da NS5A nas posições K24, M28, Q30, L31, S38 e Y93 na altura da falência, enquanto os restantes 7/29 doentes não apresentavam nenhuma VAR da NS5A na altura da falência. As variantes mais frequentes foram: Q30R, Y93H e L31M. Dos 8 doentes com genótipo 1b que se qualificaram para testes de resistência, 7/8 (88%) apresentavam uma ou mais VARs da NS5A nas posições L31 e Y93 na altura da falência, enquanto 1/8 doentes não apresentavam nenhuma VAR da NS5A na altura da falência. A variante mais frequente foi a Y93H. Entre os 8 doentes que não apresentavam nenhuma VAR da NS5A na altura da falência, 7 doentes receberam 8 semanas de tratamento ( $n = 3$  com ledipasvir/sofosbuvir;  $n = 4$  com ledipasvir/sofosbuvir +ribavirina) e 1 doente recebeu ledipasvir/sofosbuvir durante 12 semanas. Em análises fenotípicas, os isolados após o início do estudo de doentes que apresentavam VAR da NS5A na altura da falência revelaram uma sensibilidade reduzida ao ledipasvir de 20 a pelo menos 243 vezes (a dose mais alta estudada). A mutagénese sítio-dirigida da substituição Y93H em ambos os genótipos, 1a e 1b, assim como as substituições Q30R e L31M no genótipo 1a, conferiram níveis elevados de sensibilidade reduzida ao ledipasvir (uma alteração da  $CE_{50}$  que variou entre 544 e 1.677 vezes).

Em doentes pós-transplante com doença hepática compensada ou em doentes pré ou pós-transplante com doença hepática descompensada (estudos SOLAR-1 e SOLAR-2), a recidiva foi associada à deteção de uma ou mais das seguintes VARs da NS5A: K24R, M28T, Q30R/H/K, L31V, H58D e Y93H/C em 12/14 doentes com genótipo 1a, e L31M, Y93H/N em 6/6 doentes com genótipo 1b.

A substituição E237G na NS5B foi detetada em 3 doentes (1 do genótipo 1b e 2 do genótipo 1a) nos estudos de fase 3 (ION-3, ION-1 e ION-2) e em 3 doentes com infeção com genótipo 1a nos estudos



SOLAR-1 e SOLAR-2 no momento da recidiva. A substituição E237G apresentou uma redução de 1,3 vezes na suscetibilidade ao sofosbuvir no ensaio de replicões com genótipo 1a. A importância clínica desta substituição é atualmente desconhecida.

A substituição S282T na NS5B, associada a resistência ao sofosbuvir, não foi detetada em nenhum isolado de falência virológica dos estudos de fase 3. Contudo, a substituição S282T na NS5B, juntamente com as substituições L31M, Y93H e Q30L na NS5A, foram detetadas num doente na altura da falência após 8 semanas de tratamento com ledipasvir/sofosbuvir, num estudo de fase 2 (LONESTAR). Este doente foi, subsequentemente, retratado com ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina durante 24 semanas e obteve uma RVS após o retratamento.

No estudo SIRIUS (ver “Eficácia e segurança clínicas”, abaixo), 5 doentes com infeção do genótipo 1 recidivaram após tratamento com ledipasvir/sofosbuvir com ou sem ribavirina. Observaram-se VARs da NS5A na altura da recidiva em 5/5 doentes (com o genótipo 1a: Q30R/H + L31M/V [n = 1] e Q30R [n = 1]; com o genótipo 1b: Y93H [n = 3]).

#### *Em estudos clínicos – Adultos – Genótipo 2, 3, 4, 5 e 6*

VARs da NS5A: Nenhum doente infetado com o genótipo 2 recidivou no estudo clínico e, por conseguinte, não existem dados em relação às VARs da NS5A aquando da falência.

Em doentes infetados com o genótipo 3 que tiveram falência virológica, o aparecimento de VARs da NS5A (incluindo o enriquecimento de VARs presentes no início do estudo) não foi tipicamente detetado aquando da falência (n = 17).

Na infeção com o genótipo 4, 5 e 6, apenas um pequeno número de doentes foi avaliado (total de 5 doentes com falência). A substituição Y93C da NS5A emergiu no VHC de 1 doente (genótipo 4), enquanto as VARs da NS5A presentes no início do estudo foram observadas aquando da falência em todos os doentes. No estudo SOLAR-2, um doente com genótipo 4d desenvolveu a substituição E237G da NS5B no momento da recidiva. A importância clínica desta substituição é atualmente desconhecida.

VARs da NS5B: A substituição S282T da NS5B emergiu no VHC de 1/17 falências com genótipo 3 e no VHC de 1/3, 1/1 e 1/1 falências com genótipo 4, 5 e 6, respetivamente.

#### Efeito das variantes do VHC associadas a resistência no início do estudo sobre os resultados do tratamento

##### *Adultos – Genótipo 1*

Realizaram-se análises para explorar a associação entre VARs da NS5A pré-existentes, no início do estudo, e os resultados do tratamento. Na análise agrupada dos estudos de fase 3, 16% dos doentes tinham VARs da NS5A no início do estudo, identificadas por sequenciação populacional ou profunda independentemente do subtipo. As VARs da NS5A no início do estudo estavam sobrerrepresentadas em doentes que recidivaram nos estudos de fase 3 (ver “Eficácia e segurança clínicas”).

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

Após 12 semanas de tratamento com ledipasvir/sofosbuvir com ribavirina em doentes com cirrose compensada anteriormente tratados (SIRIUS, n = 77), 8/8 doentes, com VARs da NS5A no início do estudo, que conferiram uma sensibilidade  $> 100$  vezes inferior ao ledipasvir, obtiveram uma RVS12.

Em doentes pós-transplante com doença hepática compensada (estudos SOLAR-1 e SOLAR-2), não ocorreram recidivas em doentes com VARs da NS5A no início do estudo (n = 23) após 12 semanas de

tratamento com ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina. Em doentes com doença hepática descompensada (pré e pós-transplante), 4/16 (25%) doentes com VARs da NS5A que conferem resistência > 100 vezes recidivaram após 12 semanas de tratamento com ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina em comparação com 7/120 (6%) nos doentes sem VARs da NS5A no início do estudo ou VARs que conferem uma variação ≤ 100 vezes.

O grupo de VARs da NS5A que conferiu um desvio > 100 vezes superior, e que foi observado em doentes, 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 VARs da NS5A no início do estudo, observada com a sequenciação profunda, variou desde muito baixa (limite do ensaio = 1%) até alta (parte principal da população do plasma).

A substituição S282T, associada a resistência ao sofosbuvir, não foi detetada na sequência inicial da NS5B de qualquer dos doentes nos estudos de fase 3 por sequenciação populacional ou profunda. A RVS foi obtida nos 24 doentes (n = 20 com L159F+C316N; n = 1 com L159F, e n = 3 com N142T) que tinham variantes associadas à resistência aos inibidores de nucleósidos da NS5B no início do estudo.

#### *Adultos – Genótipo 2, 3, 4, 5 e 6*

Dado o tamanho limitado dos estudos, o impacto das VARs da NS5A no início do estudo, nos resultados do tratamento nos doentes com HCC de genótipo 2, 3, 4, 5 ou 6, não foi completamente avaliado. Não foram observadas diferenças importantes nos resultados na presença ou ausência de VARs da NS5A no início do estudo.

#### Doentes pediátricos

A presença de VARs da NS5A e/ou da NS5B antes do tratamento não teve impacto no resultado do tratamento, uma vez que todos os indivíduos com VARs antes do tratamento obtiveram uma RVS12 e uma RVS24. Um indivíduo com 8 anos de idade infetado com VHC de genótipo 1a que não obteve uma SVR12 não tinha VARs dos inibidores nucleosídeos da NS5A ou NS5B no início do estudo e teve uma VAR da NS5A Y93H emergente na recidiva.

#### Resistência cruzada

O ledipasvir apresentou uma atividade completa contra a substituição S282T na NS5B, associada a resistência ao sofosbuvir, e todas as substituições na NS5A associadas a resistência ao ledipasvir foram completamente sensíveis ao sofosbuvir. Tanto o sofosbuvir como o ledipasvir apresentaram uma atividade completa contra substituições associadas a resistência a outras classes de antivíricos de ação direta com diferentes mecanismos de ação, como os inibidores não nucleosídeos da NS5B e os inibidores da protease NS3. As substituições na NS5A que conferem resistência ao ledipasvir podem reduzir a atividade antivírica de outros inibidores da NS5A.

#### Eficácia e segurança clínicas

A eficácia de ledipasvir [LDV]/sofosbuvir [SOF] foi avaliada em três estudos abertos de fase 3, com dados disponíveis para um total de 1.950 doentes com HCC de genótipo 1. Os três estudos de fase 3 incluíram um estudo realizado em doentes sem cirrose e sem exposição anterior ao tratamento (ION-3); um estudo em doentes com e sem cirrose sem exposição anterior ao tratamento (ION-1); e um estudo realizado em doentes com e sem cirrose que não responderam ao tratamento anterior com um regime à base de interferão, incluindo regimes contendo um inibidor da protease do VHC (ION-2). Nestes estudos, os doentes tinham doença hepática compensada. Os três estudos de fase 3 avaliaram a eficácia de ledipasvir/sofosbuvir com ou sem ribavirina.

A duração do tratamento foi fixa em cada estudo. Os valores de ARN VHC no soro foram determinados durante os estudos clínicos utilizando o teste *COBAS TaqMan HCV* (versão 2.0), para utilização com o *High Pure System*. O ensaio tinha um limite inferior de quantificação (LIQ) de 25 UI/ml. Utilizou-se a RVS como critério de avaliação primário para determinar a taxa de cura do

VHC, que foi definida como um valor de ARN VHC inferior ao LIQ às 12 semanas após terminar o tratamento.

*Adultos sem exposição anterior ao tratamento e sem cirrose – ION-3 (estudo 0108) – Genótipo 1*  
ION-3 avaliou 8 semanas de tratamento com ledipasvir/sofosbuvir com ou sem ribavirina e 12 semanas de tratamento com ledipasvir/sofosbuvir em doentes sem cirrose, sem exposição anterior ao tratamento e com HCC de genótipo 1. Os doentes foram aleatorizados numa razão de 1:1:1 para um dos três grupos de tratamento e estratificados em função do genótipo do VHC (1a versus 1b).

**Tabela 9: Características demográficas e iniciais no estudo ION-3**

Distribuição dos doentes	LDV/SOF 8 semanas (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 semanas (n = 216)	LDV/SOF 12 semanas (n = 216)	TOTAL (n = 647)
Idade (anos): mediana (intervalo)	53 (22-75)	51 (21-71)	53 (20-71)	52 (20-75)
Sexo masculino	60% (130)	54% (117)	59% (128)	58% (375)
Raça: negra/ afro-americana	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)
<i>Classificação Metavir determinada pelo FibroTest<sup>b</sup></i>				
F0-F1	33% (72)	38% (81)	33% (72)	35% (225)
F2	30% (65)	28% (61)	30% (65)	30% (191)
F3-F4	36% (77)	33% (71)	37% (79)	35% (227)
Não interpretável	< 1% (1)	1% (3)	0% (0)	< 1% (4)

a Num doente no braço de tratamento de 8 semanas com LDV/SOF não foi confirmado o subtipo do genótipo 1.

b Os resultados que não faltavam do FibroTest foram mapeados segundo as classificações Metavir de acordo com: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

**Tabela 10: 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)
RVS	94% (202/215)	93% (201/216)	96% (208/216)
<i>Resultados em doentes sem RVS</i>			
Falência virológica sob tratamento	0/215	0/216	0/216
Recidiva <sup>a</sup>	5% (11/215)	4% (9/214)	1% (3/216)
Outros <sup>b</sup>	< 1% (2/215)	3% (6/216)	2% (5/216)
<i>Genótipo</i>			
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 nas recidivas é o número de doentes com ARN VHC < LIQ na altura da última avaliação sob tratamento.

b Outros inclui doentes que não obtiveram uma RVS e não satisfizeram os critérios de falência virológica (p. ex., perdidos para o seguimento).

O tratamento de 8 semanas com ledipasvir/sofosbuvir sem ribavirina foi não inferior ao tratamento de 8 semanas com ledipasvir/sofosbuvir e ribavirina (diferença entre tratamentos de 0,9%; intervalo de confiança de 95%: -3,9% a 5,7%) e ao tratamento de 12 semanas de ledipasvir/sofosbuvir (diferença entre tratamentos de -2,3%; intervalo de confiança de 97,5%: -7,2% a 3,6%). Entre os doentes com um ARN VHC no início do estudo < 6 milhões UI/ml, a RVS foi de 97% (119/123) com o tratamento de 8 semanas de ledipasvir/sofosbuvir e de 96% (126/131) com o tratamento de 12 semanas de ledipasvir/sofosbuvir.

**Tabela 11: Taxas de recidiva segundo as características iniciais no estudo ION-3, população de falência virológica\***

	<b>LDV/SOF 8 semanas (n = 213)</b>	<b>LDV/SOF+RBV 8 semanas (n = 210)</b>	<b>LDV/SOF 12 semanas (n = 211)</b>
<i>Sexo</i>			
Masculino	8% (10/129)	7% (8/114)	2% (3/127)
Feminino	1% (1/84)	1% (1/96)	0% (0/84)
<i>Genótipo IL28</i>			
CC	4% (2/56)	0% (0/57)	0% (0/54)
Não CC	6% (9/157)	6% (9/153)	2% (3/157)
<i>ARN VHC no início do estudo<sup>a</sup></i>			
ARN VHC < 6 milhões UI/ml	2% (2/121)	2% (3/136)	2% (2/128)
ARN VHC ≥ 6 milhões UI/ml	10% (9/92)	8% (6/74)	1% (1/83)

\* Os doentes perdidos para o seguimento ou que retiraram o consentimento foram excluídos.

a Os valores do ARN VHC foram determinados utilizando o ensaio *TaqMan* da Roche; o ARN VHC de um doente pode variar de visita para visita.

*Adultos sem exposição anterior ao tratamento com ou sem cirrose – ION-1 (estudo 0102) - Genótipo 1*  
ION-1 foi um estudo aberto, aleatorizado que avaliou 12 e 24 semanas de tratamento com ledipasvir/sofosbuvir, com ou sem ribavirina, em 865 doentes sem exposição anterior ao tratamento, com HCC de genótipo 1, incluindo aqueles com cirrose (aleatorizados 1:1:1:1). A aleatorização foi estratificada em função da presença ou ausência de cirrose e do genótipo do VHC (1a versus 1b).

**Tabela 12: Características demográficas e iniciais no estudo ION-1**

<b>Distribuição dos doentes</b>	<b>LDV/SOF 12 semanas (n = 214)</b>	<b>LDV/SOF+ RBV 12 semanas (n = 217)</b>	<b>LDV/SOF 24 semana s (n = 217)</b>	<b>LDV/SOF+ RBV 24 semanas (n = 217)</b>	<b>TOTAL (n = 865)</b>
Idade (anos): mediana (intervalo)	52 (18-75)	52 (18-78)	53 (22-80)	53 (24-77)	52 (18-80)
Sexo masculino	59% (127)	59% (128)	64% (139)	55% (119)	59% (513)
Raça: negra/ afro-americana	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)
<i>Classificação Metavir determinada pelo FibroTest<sup>b</sup></i>					
F0-F1	27% (57)	26% (56)	29% (62)	30% (66)	28% (241)
F2	26% (56)	25% (55)	22% (47)	28% (60)	25% (218)
F3-F4	47% (100)	48% (104)	49% (107)	42% (91)	46% (402)
Não interpretável	< 1% (1)	1% (2)	< 1% (1)	0% (0)	< 1% (4)

a Em dois doentes no braço de tratamento de 12 semanas com LDV/SOF, num doente no braço de tratamento de 12 semanas com LDV/SOF + RBV, em dois doentes no braço de tratamento de 24 semanas com LDV/SOF e em dois doentes no braço de tratamento de 24 semanas com LDV/SOF+RBV não foi confirmado o subtipo do genótipo 1.

b Os resultados que não faltavam do FibroTest foram mapeados segundo as classificações Metavir de acordo com: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

**Tabela 13: Taxas de resposta no estudo ION-1**

	<b>LDV/SOF 12 semanas (n = 214)</b>	<b>LDV/SOF+RBV 12 semanas (n = 217)</b>	<b>LDV/SOF 24 semanas (n = 217)</b>	<b>LDV/SOF+RBV 24 semanas (n = 217)</b>
RVS	99% (210/213)	97% (211/217)	98% (213/217)	99% (215/217)
<i>Resultados em doentes sem RVS</i>				
Falência virológica sob 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
Outros <sup>c</sup>	< 1% (2/213)	3% (6/217)	< 1% (2/217)	< 1% (2/217)
<i>Taxas de RVS em subgrupos selecionados</i>				
<i>Genótipo</i>				
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)
<i>Cirrose<sup>d</sup></i>				
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 doente foi excluído do braço de tratamento de 12 semanas com LDV/SOF e um doente foi excluído do braço de tratamento de 24 semanas com LDV/SOF +RBV porque os dois doentes estavam infetados com HCC de genótipo 4.  
b O denominador nas recidivas é o número de doentes com ARN VHC < LIQ na altura da última avaliação sob tratamento.  
c Outros inclui doentes que não obtiveram uma RVS e não satisfizeram os critérios de falência virológica (p. ex., perdidos para o seguimento).  
d Os doentes em que faltava o estado de cirrose foram excluídos desta análise de subgrupos.

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

ION-2 consistiu num estudo aberto, aleatorizado, que avaliou 12 e 24 semanas de tratamento com ledipasvir/sofosbuvir com ou sem ribavirina (aleatorizados 1:1:1) em doentes infetados pelo VHC de genótipo 1, com ou sem cirrose, que não responderam ao tratamento anterior com um regime à base de interferão, incluindo regimes contendo um inibidor da protease do VHC. A aleatorização foi estratificada em função da presença ou ausência de cirrose, do genótipo do VHC (1a versus 1b) e da resposta ao tratamento anterior para o VHC (recidiva/escape virológico *versus* não resposta).

**Tabela 14: Características demográficas e iniciais no estudo ION-2**

<b>Distribuição dos doentes</b>	<b>LDV/SOF 12 semanas (n = 109)</b>	<b>LDV/SOF+ RBV 12 semanas (n = 111)</b>	<b>LDV/SOF 24 semanas (n = 109)</b>	<b>LDV/SOF+ RBV 24 semanas (n = 111)</b>	<b>TOTAL (n = 440)</b>
Idade (anos): mediana (intervalo)	56 (24-67)	57 (27-75)	56 (25-68)	55 (28-70)	56 (24-75)
Sexo Masculino	68% (74)	64% (71)	68% (74)	61% (68)	65% (287)
Raça: negra/ afro-americana	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)
<i>Tratamento anterior para o VHC</i>					
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)
<i>Classificação Metavir determinada pelo FibroTest<sup>b</sup></i>					
F0-F1	14% (15)	10% (11)	12% (13)	16% (18)	13% (57)
F2	28% (31)	26% (29)	28% (31)	30% (33)	28% (124)
F3-F4	58% (63)	64% (71)	58% (63)	54% (60)	58% (257)
Não interpretável	0% (0)	0% (0)	2% (2)	0% (0)	< 1% (2)

- a Um doente nos braços de tratamento de 24 semanas com LDV/SOF e um doente no braço de tratamento de 24 semanas com LDV/SOF+RBV não responderam anteriormente ao tratamento com um regime à base de interferão não peguulado.  
b Os resultados que não faltavam do FibroTest foram mapeados segundo as classificações Metavir de acordo com: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

**Tabela 15: Taxas de resposta no estudo ION-2**

	<b>LDV/SOF 12 semanas (n = 109)</b>	<b>LDV/SOF+RBV 12 semanas (n = 111)</b>	<b>LDV/SOF 24 semanas (n = 109)</b>	<b>LDV/SOF+RBV V 24 semanas (n = 111)</b>
RVS	94% (102/109)	96% (107/111)	99% (108/109)	99% (110/111)
<i>Resultados em doentes sem RVS</i>				
Falência virológica sob tratamento	0/109	0/111	0/109	< 1% (1/111)
Recidiva <sup>a</sup>	6% (7/108)	4% (4/111)	0/109	0/110
Outros <sup>b</sup>	0/109	0/111	< 1% (1/109)	0/111
<i>Taxas de RVS em subgrupos selecionados</i>				
<i>Genótipo</i>				
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)
<i>Cirrose</i>				
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)
<i>Tratamento anterior para o VHC</i>				
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 nas recidivas é o número de doentes com ARN VHC < LIQ na altura da última avaliação sob tratamento.  
b Outros inclui doentes que não obtiveram uma RVS e não satisfizeram os critérios de falência virológica (p. ex., perdidos para o seguimento).  
c Os doentes em que faltava o estado de cirrose foram excluídos desta análise de subgrupos.  
d Classificação Metavir = 4 ou classificação Ishak  $\geq 5$  por biopsia hepática, ou classificação do FibroTest de  $> 0,75$  e (APRI) de  $> 2$ .

A Tabela 16 apresenta as taxas de recidiva com os regimes de 12 semanas (com ou sem ribavirina) para subgrupos selecionados (ver também a secção anterior “Efeito das variantes associadas a resistência do VHC no início do estudo sobre os resultados do tratamento”). Em doentes sem cirrose ocorreram recidivas apenas na presença de VARs da NS5A no início do estudo e durante o tratamento com ledipasvir/sofosbuvir sem ribavirina. Em doentes com cirrose ocorreram recidivas com os dois regimes e na ausência e na presença de VARs da NS5A no início do estudo.

**Tabela 16: Taxas de recidiva em subgrupos selecionados no estudo ION-2**

	<b>LDV/SOF 12 semanas (n = 109)</b>	<b>LDV/SOF+RBV 12 semanas (n = 111)</b>	<b>LDV/SOF 24 semanas (n = 109)</b>	<b>LDV/SOF+RBV 24 semanas (n = 111)</b>
Número de respondedores no fim do tratamento	108	111	109	110
<i>Cirrose</i>				
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)
<i>Presença de substituições na NS5A associadas a resistência no início do estudo<sup>c</sup></i>				
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 estes 4 recidivantes sem cirrose tinham polimorfismos na NS5A associados a resistência no início do estudo.  
b Os doentes em que faltava o estado de cirrose foram excluídos desta análise de subgrupos.  
c A análise (por sequenciação profunda) incluiu polimorfismos na NS5A associados a resistência que conferiram uma alteração na CE<sub>50</sub> > 2,5 vezes (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 na infeção pelo VHC de genótipo 1a e L31I/F/M/V, P32L, P58D, A92K e Y93C/H/N/S na infeção pelo VHC de genótipo 1b).  
d 3/3 destes doentes tinham cirrose.  
e 0/4 destes doentes tinha cirrose.  
f Um doente que atingiu uma carga viral < LIQ no fim do tratamento, em que faltavam os dados iniciais sobre NS5A, foi excluído da análise.

### *Adultos anteriormente tratados com cirrose – SIRIUS – Genótipo 1*

O estudo SIRIUS incluiu doentes com cirrose compensada que não responderam primeiro a um tratamento com interferão peguilado (PEG-IFN) + ribavirina e que, depois, não responderam a um regime que consistiu em interferão 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 (em dupla ocultação, 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 doentes deste último braço de tratamento receberam placebo (para ledipasvir/sofosbuvir e ribavirina) durante as primeiras 12 semanas, seguido de tratamento ativo sob ocultação durante as 12 semanas subsequentes. Os doentes foram estratificados em função do genótipo do VHC (1a *versus* 1b) e da resposta ao tratamento anterior (se tivesse sido obtido um ARN VHC < LIQ).

As características iniciais e demográficas eram equilibradas nos dois grupos de tratamento. A idade mediana era de 56 anos (intervalo: 23 a 77); 74% dos doentes eram do sexo masculino; 97% eram de raça branca; 63% tinham infeção pelo VHC de genótipo 1a; 94% tinham alelos IL28B não CC (CT ou TT).

Dos 155 doentes incluídos, 1 doente descontinuou o tratamento enquanto estava a ser medicado com placebo. Dos restantes 154 doentes, um total de 149 obteve uma RVS12 nos dois grupos de tratamento: 96% (74/77) dos doentes no grupo de ledipasvir/sofosbuvir com ribavirina durante 12 semanas e 97% (75/77) dos doentes no grupo ledipasvir/sofosbuvir durante 24 semanas. Os 5 doentes que não obtiveram uma RVS12 recidivaram após terem resposta de fim de tratamento (ver a secção “Resistência” – “Em estudos clínicos” acima).

### *Adultos anteriormente tratados que não responderam a sofosbuvir + ribavirina ± PEG-IFN*

A eficácia de ledipasvir/sofosbuvir em doentes que não responderam anteriormente ao tratamento com sofosbuvir + ribavirina ± PEG-IFN é suportada por dois estudos clínicos. No estudo 1118, 44 doentes com infeção do genótipo 1, incluindo 12 doentes com cirrose, 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 ION-4 foram incluídos 13 doentes com VHC de genótipo 1 coinfectados por VIH-1, incluindo 1 doente com cirrose, 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/VIH – ION-4*

ION-4 consistiu num estudo clínico aberto que avaliou a segurança e eficácia de 12 semanas de tratamento com ledipasvir/sofosbuvir sem ribavirina em doentes sem exposição anterior a tratamento e em doentes com exposição anterior ao tratamento para o VHC, com HCC de genótipo 1 ou 4, que estavam coinfectados com o VIH-1. Os doentes com exposição anterior ao tratamento não tinham respondido ao tratamento anterior com PEG-IFN + ribavirina ± um inibidor da protease do VHC ou com sofosbuvir + ribavirina ± PEG-IFN. Os doentes estavam a ser submetidos a um tratamento antirretroviral estável para o VIH-1 que incluía emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato, administrada com efavirenz, rilpivirina ou raltegravir.

A idade mediana era de 52 anos (intervalo: 26 a 72); 82% dos doentes eram do sexo masculino; 61% eram de raça branca; 34% eram de raça negra; 75% tinham infeção pelo VHC de genótipo 1a; 2% tinham infeção 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 doentes tinham tido exposição anterior a tratamento.

**Tabela 17: Taxas de resposta no estudo ION-4**

	<b>LDV/SOF 12 semanas (n = 335)</b>
RVS	96% (321/335) <sup>a</sup>
<i>Resultados em doentes sem RVS</i>	
Falência virológica sob tratamento	< 1% (2/335)
Recidiva <sup>b</sup>	3% (10/333)
Outros <sup>c</sup>	< 1% (2/335)
<i>Taxas de RVS em subgrupos selecionados</i>	
Doentes com cirrose	94% (63/67)
Doentes com cirrose tratados anteriormente	98% (46/47)

a 8 doentes com infeção pelo VHC de genótipo 4 foram incluídos no estudo com 8/8 obtendo uma RVS12.

b O denominador nas recidivas é o número de doentes com ARN VHC < LIQ na altura da última avaliação sob tratamento.

c Outros inclui doentes que não obtiveram uma RVS e não satisfizeram os critérios de falência virológica (p. ex., perdidos para o seguimento).

#### *Adultos coinfectados por VHC/VIH - ERADICATE*

ERADICATE consistiu num estudo aberto para avaliar 12 semanas de tratamento com ledipasvir/sofosbuvir em 50 doentes com HCC de genótipo 1 coinfectados pelo VIH. Todos os doentes apresentavam-se sem exposição anterior a tratamento para o VHC e sem cirrose, 26% (13/50) dos doentes apresentavam-se sem exposição anterior à terapêutica antirretroviral para o VIH e 74% (37/50) dos doentes estavam a ser submetidos concomitantemente a terapêutica antirretroviral para o VIH. Na altura da análise interina, 40 doentes tinham atingido as 12 semanas pós-tratamento e a RVS12 era de 98% (39/40).

#### *Doentes em lista de espera para transplante hepático e doentes pós-transplante hepático - SOLAR-1 e SOLAR-2*

SOLAR-1 e SOLAR-2 foram dois estudos clínicos abertos que avaliaram 12 e 24 semanas de tratamento com ledipasvir/sofosbuvir em combinação com ribavirina em doentes infetados pelo VHC genótipos 1 e 4 submetidos a transplante de fígado e/ou com doença hepática descompensada. Os dois estudos foram idênticos em termos de conceção. Os doentes foram inscritos num dos sete grupos com base na relação com o transplante e a gravidade do compromisso hepático (ver Tabela 18). Os doentes com uma pontuação de CPT > 12 foram excluídos. Em cada grupo, os doentes foram aleatorizados numa proporção 1:1 para receberem ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina durante 12 ou 24 semanas.

Os dados demográficos e as características no início do estudo eram equilibrados entre os grupos de tratamento. Dos 670 doentes tratados, a idade mediana era de 59 anos (intervalo: 21 a 81 anos); 77% dos doentes eram do sexo masculino; 91% eram caucasianos; o índice de massa corporal médio era de 28 kg/m<sup>2</sup> (intervalo: 18 a 49 kg/m<sup>2</sup>); 94% e 6% tinham infeção pelo VHC com genótipos 1 e 4, respetivamente; 78% dos doentes falharam uma terapêutica VHC prévia. Nos doentes que tinham cirrose descompensada (pré ou pós-transplante), 64% e 36% eram de classe B e C de CPT, respetivamente, 24% tinham no início do estudo uma pontuação no modelo de doença hepática em fase terminal (MELD) superior a 15.

**Tabela 18: Taxas de resposta combinadas (RVS12) nos estudos SOLAR-1 e SOLAR-2**

	<b>LDV/SOF+RBV 12 semanas (n = 307)<sup>a,b</sup></b>	<b>LDV/SOF+RBV 24 semanas (n = 307)<sup>a,b</sup></b>
	<b>RVS</b>	<b>RVS</b>
<i>Pré-transplante</i>		
CPT B	87% (45/52)	92% (46/50)
CPT C	88% (35/40)	83% (38/46)



	<b>LDV/SOF+RBV 12 semanas (n = 307)<sup>a,b</sup></b>	<b>LDV/SOF+RBV 24 semanas (n = 307)<sup>a,b</sup></b>
	<b>RVS</b>	<b>RVS</b>
<i>Pós-transplante</i>		
Pontuação Metavir F0-F3	95% (94/99)	99% (99/100)
CPT A <sup>c</sup>	98% (55/56)	96% (51/53)
CPT B <sup>c</sup>	89% (41/46)	96% (43/45)
CPT C <sup>c</sup>	57% (4/7)	78% (7/9)
HCF	100% (7/7)	100% (4/4)

a Foram excluídos doze doentes transplantados antes da semana 12 pós-tratamento com ARN VHC < LIQ na altura da última avaliação antes do transplante.

b Foram excluídos dois doentes que não tinham cirrose descompensada e que também não tinham recebido um transplante de fígado, devido a falha no cumprimento dos critérios de inclusão para qualquer um dos grupos de tratamento.

c CPT = Child-Pugh-Turcotte. HCF = hepatite colestática fibrosante. CPT A = pontuação 5-6 de CPT (compensada), CPT B = pontuação 7-9 de CPT (descompensada), CPT C = pontuação 10-12 de CPT (descompensada).

Foram inscritos nos estudos SOLAR-1 e SOLAR-2 quarenta doentes com HCC de genótipo 4; a RVS12 foi de 92% (11/12) e 100% (10/10) nos doentes pós-transplante sem cirrose descompensada e de 60% (6/10) e 75% (6/8) nos doentes com cirrose descompensada (pré ou pós-transplante de fígado) tratados durante 12 ou 24 semanas, respetivamente. Dos 7 doentes que não alcançaram uma RVS12, 3 recidivaram, todos tinham cirrose descompensada e foram tratados com ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina durante 12 semanas.

As alterações na pontuação MELD e de CPT desde o início do estudo até à semana 12 pós-tratamento foram analisadas para todos os doentes com cirrose descompensada (pré ou pós-transplante) que obtiveram uma RVS12 e para os quais havia dados disponíveis (n = 123) para avaliar o efeito da RVS12 na função hepática.

*Alteração da pontuação MELD:* dos doentes que obtiveram uma RVS12 com tratamento de 12 semanas com ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina, 57% (70/123) e 19% (23/123) apresentaram uma melhoria ou não tiveram alteração da pontuação MELD desde o início do estudo até à semana 12 pós-tratamento; dos 32 doentes cuja pontuação MELD era  $\geq 15$  no início do estudo, 59% (19/32) tinham uma pontuação MELD < 15 na semana 12 pós-tratamento. A melhoria das pontuações MELD observada foi essencialmente induzida pela melhoria da bilirrubina total.

*Alteração da pontuação e classe de CPT:* dos doentes que obtiveram uma RVS12 com tratamento de 12 semanas com ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina, 60% (74/123) e 34% (42/123) apresentaram uma melhoria ou não tiveram alteração das pontuações de CPT desde o início do estudo até à semana 12 pós-tratamento, respetivamente; dos 32 doentes com uma cirrose de classe C de CPT no início do estudo, 53% (17/32) tinham cirrose de classe B de CPT na semana 12 pós-tratamento; dos 88 doentes que tinham uma cirrose de classe B de CPT no início do estudo, 25% (22/88) tinham cirrose de classe A de CPT na semana 12 pós-tratamento. A melhoria das pontuações de CPT observada foi essencialmente induzida pela melhoria da bilirrubina total e da albumina.

*Eficácia e segurança clínicas no genótipo 2, 3, 4, 5 e 6 (ver também secção 4.4)*

Ledipasvir/sofosbuvir foi avaliado para o tratamento da infeção de genótipo não 1 em estudos pequenos de fase 2, conforme resumido abaixo.

Os estudos clínicos incluíram doentes com ou sem cirrose, sem exposição anterior a tratamento ou que não responderam a tratamento anterior após terapêutica com PEG-IFN + ribavirina +/- um inibidor da protease do VHC.

Na infeção com genótipo 2, 4, 5 e 6, a terapêutica consistiu em ledipasvir/sofosbuvir sem ribavirina, administrado durante 12 semanas (Tabela 19). Na infeção com o genótipo 3, ledipasvir/sofosbuvir foi administrado com ou sem ribavirina, também durante 12 semanas (Tabela 20).

**Tabela 19: Taxas de resposta (RVS12) com ledipasvir/sofosbuvir durante 12 semanas em doentes com infeção pelo VHC de genótipo 2, 4, 5 e 6**

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

a TE: número de doentes com exposição anterior a tratamento.

b O denominador nas recidivas é o número de doentes com ARN VHC < LIQ na altura da última avaliação sob tratamento.

**Tabela 20: Taxas de resposta (RVS12) em doentes com infeção pelo VHC de genótipo 3 (ELECTRON-2)**

	LDV/SOF+RBV 12 semanas		LDV/SOF 12 semanas	
	RVS	Recidiva <sup>a</sup>	RVS	Recidiva <sup>a</sup>
<i>Sem exposição anterior a tratamento</i>	100% (26/26)	0% (0/26)	64% (16/25)	33% (8/24)
Doentes sem cirrose	100% (20/20)	0% (0/21)	71% (15/21)	25% (5/20)
Doentes com cirrose	100% (6/6)	0% (0/5)	25% (1/4)	75% (3/4)
<i>Com exposição anterior a tratamento</i>	82% (41/50)	16% (8/49)	NS	NS
Doentes sem cirrose	89% (25/28)	7% (2/27)	NS	NS
Doentes com cirrose	73% (16/22)	27% (6/22)	NS	NS

NS: não estudado.

a O denominador nas recidivas é o número de doentes com ARN VHC < LIQ na altura da última avaliação sob tratamento.

#### *Doentes com compromisso renal*

O Estudo 0154 foi um estudo clínico aberto que avaliou a segurança e eficácia de 12 semanas de tratamento com ledipasvir/sofosbuvir em 18 doentes infetados pelo VHC de genótipo 1 com compromisso renal grave não necessitando de diálise. No início do estudo, dois doentes tiveram cirrose e a TFG média foi de 24,9 ml/min (intervalo: 9,0-39,6). A SVR12 foi alcançada em 18/18 doentes.

O estudo 4063 foi um estudo clínico aberto, com três braços, que avaliou 8, 12 e 24 semanas de tratamento com ledipasvir/sofosbuvir num total de 95 doentes com HCC de genótipo 1 (72%), 2 (22%), 4 (2%), 5 (1%) ou 6 (2%) e DRFT necessitando de diálise: 45 doentes infetados pelo VHC de genótipo 1 sem cirrose e sem experiência a tratamento receberam ledipasvir/sofosbuvir durante 8 semanas; 31 doentes infetados pelo VHC de genótipo 1 com experiência a tratamento e doentes com e sem experiência a tratamento com infeção pelo VHC dos genótipos 2, 5 e 6 sem cirrose receberam ledipasvir/sofosbuvir durante 12 semanas; e 19 doentes infetados pelo VHC dos genótipos 1, 2 e 4 com cirrose compensada receberam ledipasvir/sofosbuvir durante 24 semanas. Do total de 95 doentes, no início do estudo, 20% dos doentes tinham cirrose, 22% tinham experiência a tratamento, 21% tinham recebido um transplante renal, 92% estavam a fazer hemodiálise e 8% estavam a fazer diálise peritoneal; a duração média a fazer diálise era de 11,5 anos (intervalo: 0,2 a 43,0 anos). As taxas de RVS para os grupos de tratamento com ledipasvir/sofosbuvir durante 8, 12 e 24 semanas foram de 93% (42/45), 100% (31/31) e 79% (15/19), respetivamente. Dos 7 doentes que não alcançaram RVS12, nenhum apresentou falência virológica ou recidivou.

#### *População pediátrica*

A eficácia de ledipasvir/sofosbuvir em doentes infetados pelo VHC com 3 ou mais anos de idade foi avaliada num estudo clínico aberto de Fase 2 que incluiu 226 doentes: 221 doentes com HCC de genótipo 1, 2 doentes com HCC de genótipo 3 e 3 doentes com HCC de genótipo 4 (Estudo 1116) (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

*Doentes com 12 a < 18 anos de idade:*

Ledipasvir/sofosbuvir foi avaliado em 100 doentes com 12 a < 18 anos de idade com infeção pelo VHC de genótipo 1. O estudo contou com um total de 80 doentes (n=80) sem exposição anterior ao tratamento e 20 doentes (n=20) anteriormente tratados. Todos os doentes foram tratados com ledipasvir/sofosbuvir durante 12 semanas.

As características iniciais e demográficas eram equilibradas nos dois grupos de doentes. A idade mediana era de 15 anos (intervalo: 12 a 17); 63% dos doentes eram do sexo feminino; 91% 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 ARN de VHC iguais ou superiores a 800.000 UI/ml; 81% tinham infeção pelo VHC de genótipo 1a; e sabia-se que 1 doente sem exposição anterior ao tratamento tinha cirrose. A maior parte dos doentes (84%) tinha sido infetada por transmissão vertical.

A taxa de RVS12 global foi de 98% (98% [78/80] em doentes sem exposição anterior ao tratamento e 100% [20/20] em doentes anteriormente tratados). Um total de 2 em 100 doentes (2%), ambos sem exposição anterior ao tratamento, não obtiveram uma RVS12 (devido à perda de seguimento). Nenhum doente teve falência virológica.

*Doentes com 6 a < 12 anos de idade:*

Ledipasvir/sofosbuvir foi avaliado em 92 doentes com 6 a < 12 anos de idade com infeção pelo VHC de genótipo 1, 3 ou 4. Um total de 72 doentes (78%) eram doentes sem exposição anterior ao tratamento e 20 doentes (22%) eram doentes com exposição anterior ao tratamento. Oitenta e nove dos doentes (87 doentes com infeção pelo VHC de genótipo 1 e 2 doentes com infeção pelo VHC de genótipo 4) foram tratados com ledipasvir/sofosbuvir durante 12 semanas, 1 doente com exposição anterior ao tratamento com infeção pelo VHC de genótipo 1 e cirrose foi tratado com ledipasvir/sofosbuvir durante 24 semanas e 2 doentes com exposição anterior ao tratamento com infeção pelo VHC de genótipo 3 foram tratados com ledipasvir/sofosbuvir mais ribavirina durante 24 semanas.

A idade mediana era de 9 anos (intervalo: 6 a 11); 59% dos doentes eram do sexo masculino; 79% eram caucasianos, 8% eram de raça negra e 5% eram asiáticos; 10% eram de origem hispânica/latina; o peso médio era de 32,8 kg (intervalo: 17,5 a 76,4 kg); 59% tinham níveis iniciais de ARN de VHC iguais ou superiores a 800.000 UI/ml; 84% tinham infeção pelo VHC de genótipo 1a; 2 doentes (1 sem exposição anterior ao tratamento, 1 com exposição anterior ao tratamento) tinham cirrose conhecida. A maior parte dos doentes (97%) tinha sido infetada por transmissão vertical.

A taxa de RVS global foi de 99% (99% [88/89], 100% [1/1] e 100% [2/2] em doentes tratados com ledipasvir/sofosbuvir durante 12 semanas, ledipasvir/sofosbuvir durante 24 semanas e ledipasvir/sofosbuvir mais ribavirina durante 24 semanas, respetivamente). O único doente sem exposição anterior ao tratamento com infeção pelo VHC de genótipo 1 e cirrose que foi tratado com Harvoni durante 12 semanas não obteve uma RVS12 e recidivou.

*Doentes com 3 a < 6 anos de idade:*

Ledipasvir/sofosbuvir foi avaliado em 34 doentes com 3 a < 6 anos de idade com infeção pelo VHC de genótipo 1 (n = 33) ou genótipo 4 (n = 1). Nenhum doente tinha exposição anterior ao tratamento e todos foram tratados com ledipasvir/sofosbuvir durante 12 semanas. A idade mediana era de 5 anos (intervalo: 3 a 5); 71% dos doentes eram do sexo feminino; 79% eram caucasianos, 3% eram de raça negra e 6% eram asiáticos; 18% eram de origem hispânica/latina; o peso médio era de 19,2 kg (intervalo: 10,7 a 33,6 kg); 56% tinham níveis iniciais de ARN de VHC iguais ou superiores a 800.000 UI/ml; 82% tinham infeção pelo VHC de genótipo 1a; nenhum doente tinha cirrose conhecida. Todos os doentes (100%) tinham sido infetados por transmissão vertical.

A taxa de RVS global foi de 97% (97% [32/33] em doentes com infeção pelo VHC de genótipo 1 e 100% [1/1] em doentes com infeção pelo VHC de genótipo 4). Um doente que descontinuou prematuramente o tratamento do estudo após cinco dias devido ao sabor anormal da medicação não obteve uma RVS.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

Após administração oral de ledipasvir/sofosbuvir a doentes infetados pelo VHC, a concentração plasmática máxima mediana de ledipasvir foi observada 4,0 horas pós-dose. O sofosbuvir foi rapidamente absorvido e as concentrações plasmáticas máximas medianas foram observadas ~ 1 hora pós-dose. A concentração plasmática máxima mediana de GS-331007 foi observada 4 horas pós-dose.

Com base na análise farmacocinética populacional em doentes infetados pelo VHC, a média geométrica das  $AUC_{0-24}$  no estado estacionário do ledipasvir ( $n = 2.113$ ), do sofosbuvir ( $n = 1.542$ ) e do GS-331007 ( $n = 2.113$ ) foram respetivamente de 7.290, 1.320 e 12.000 ng•h/ml. As  $C_{max}$  no estado estacionário do ledipasvir, do sofosbuvir e do GS-331007 foram respetivamente de 323, 618 e 707 ng/ml. As  $AUC_{0-24}$  e  $C_{max}$  do sofosbuvir e GS-331007 foram semelhantes em indivíduos adultos saudáveis e em doentes com infeção pelo VHC. Em relação aos indivíduos saudáveis ( $n = 191$ ), a  $AUC_{0-24}$  e  $C_{max}$  do ledipasvir foram respetivamente 24% e 32% mais baixas em doentes infetados pelo VHC. A  $AUC$  do ledipasvir foi proporcional à dose num intervalo de doses de 3 mg a 100 mg. As  $AUC$ s do sofosbuvir e do GS-331007 foram quase proporcionais à dose num intervalo de doses de 200 mg a 400 mg.

### *Efeitos dos alimentos*

Em relação às condições de jejum, a administração de uma dose única de ledipasvir/sofosbuvir com uma refeição com um teor moderado em gorduras ou uma refeição com um teor elevado em gorduras aumentou a  $AUC_{0-inf}$  do sofosbuvir em aproximadamente 2 vezes, mas não afetou significativamente a  $C_{max}$  do sofosbuvir. As exposições ao GS-331007 e ao ledipasvir não sofreram alterações na presença de qualquer um dos tipos de refeição. Harvoni pode ser administrado independentemente dos alimentos.

### Distribuição

Mais de 99,8% de ledipasvir está ligado às proteínas plasmáticas humanas. Após uma dose única de 90 mg de [ $^{14}C$ ]-ledipasvir em indivíduos saudáveis, a razão de radioatividade de [ $^{14}C$ ] entre sangue e plasma variou entre 0,51 e 0,66.

A ligação do sofosbuvir às proteínas plasmáticas humanas é de aproximadamente 61-65% e esta ligação é independente da concentração do fármaco no intervalo de 1 µg/ml a 20 µg/ml. A ligação do GS-331007 às proteínas foi mínima no plasma humano. Após uma dose única de 400 mg de [ $^{14}C$ ]-sofosbuvir em indivíduos saudáveis, a razão de radioatividade de [ $^{14}C$ ] entre sangue e plasma foi aproximadamente de 0,7.

### Biotransformação

Não se observou, *in vitro*, um metabolismo detetável do ledipasvir pelas CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4 humanas. Observou-se evidência de um metabolismo oxidativo lento através de um mecanismo desconhecido. Após uma dose única de 90 mg de [ $^{14}C$ ]-ledipasvir, a exposição sistémica foi quase exclusivamente devida ao fármaco original (> 98%). O ledipasvir inalterado também é a principal espécie presente nas fezes.

O sofosbuvir é extensivamente metabolizado no fígado para formar o análogo nucleosídeo trifosfatado GS-461203, farmacologicamente ativo. O metabolito ativo não é observado. A via de ativação metabólica envolve a hidrólise sequencial da fração éster de carboxilo catalisada pela catepsina A humana ou pela carboxilesterase 1 e a clivagem do fosforamido pela proteína 1 da tríade de histidinas de ligação a nucleótidos, seguida de fosforilação pela via de biossíntese do nucleótido pirimidina. A desfosforilação resulta na formação do metabolito nucleosídeo GS-331007 que não pode ser eficientemente refosforilado e não possui atividade anti-VHC *in vitro*. Em ledipasvir/sofosbuvir, GS-331007 é responsável por aproximadamente 85% da exposição sistémica total.

## Eliminação

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

Após uma dose oral única de 400 mg de [<sup>14</sup>C]-sofosbuvir, a recuperação total média foi superior a 92%, consistindo aproximadamente em 80%, 14% e 2,5% recuperada respectivamente na urina, fezes e ar expirado. A maior parte da dose de sofosbuvir recuperada na urina correspondeu a GS-331007 (78%) enquanto que 3,5% foi recuperado como sofosbuvir. Estes dados indicam que a depuração renal é a principal via de eliminação do GS-331007, com uma grande parte sendo secretada ativamente. As semividas terminais medianas de eliminação do sofosbuvir e do GS-331007 após administração de ledipasvir/sofosbuvir foram respectivamente de 0,5 e 27 horas.

O ledipasvir e o sofosbuvir não são substratos dos transportadores de captação hepáticos, transportador de cátions orgânicos (OCT, *organic cation transporter*) 1, polipéptido transportador de aniões orgânicos (OATP, *organic anion transporter polypeptide*) 1B1 ou OATP1B3. O GS-331007 não é um substrato dos transportadores renais incluindo o transportador de aniões orgânicos (OAT, *organic anion transporter*) 1 ou OAT3, ou o OCT2.

## Potencial de ledipasvir/sofosbuvir para afetar outros medicamentos *in vitro*

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

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

## Farmacocinética em populações especiais

### *Raça e sexo*

Não se identificaram diferenças farmacocinéticas clinicamente relevantes devidas à raça com o ledipasvir, o sofosbuvir ou o GS-331007. Não se identificaram diferenças farmacocinéticas clinicamente relevantes devidas ao sexo com o sofosbuvir ou o GS-331007. A AUC 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 o sexo e as exposições ao ledipasvir não foram consideradas clinicamente relevantes.

### *Idosos*

A análise da farmacocinética populacional em doentes infetados pelo VHC revelou que no intervalo etário analisado (18 a 80 anos), a idade não teve um efeito clinicamente relevante sobre a exposição ao ledipasvir, ao sofosbuvir ou ao GS-331007. Os estudos clínicos de ledipasvir/sofosbuvir incluíram 235 doentes (8,6% do número total de doentes) com idade igual ou superior a 65 anos.

### *Compromisso renal*

É fornecido na Tabela 21 um resumo do efeito de vários graus de compromisso renal (CR) na exposição aos componentes de Harvoni comparativamente a indivíduos com função renal normal, tal como descrito no texto a seguir.

**Tabela 21: Efeito de vários graus de compromisso renal nas exposições (AUC) ao sofosbuvir, GS-331007 e ledipasvir comparativamente a indivíduos com função renal normal**

	Indivíduos VHC-negativos					Indivíduos infetados pelo VHC	
	CR ligeiro (TFGe $\geq 50$ e <80 ml/ min/1,73m <sup>2</sup> )	CR moderado (TFGe $\geq 30$ e <50 ml/min/ 1,73m <sup>2</sup> )	CR grave (TFGe <30 ml/ min/1,73m <sup>2</sup> )	DRFT necessitando de diálise		CR grave (TFGe <30 ml/min/ 1,73m <sup>2</sup> )	DRFT necessitando de diálise
				Administrado 1 h antes da diálise	Administrado 1 h após a diálise		
Sofosbuvir	1,6 x↑	2,1 x↑	2,7 x↑	1,3 x↑	1,6 x↑	~2 x↑	1,9 x↑
GS-331007	1,6 x↑	1,9 x↑	5,5 x↑	$\geq 10$ x↑	$\geq 20$ x↑	~6 x↑	23 x↑
Ledipasvir	-	-	↔	-	-	-	1,6 x↑

↔ indica ausência de alteração clinicamente relevante na exposição ao ledipasvir.

A farmacocinética do ledipasvir foi estudada com uma dose única de 90 mg de ledipasvir em doentes adultos VHC-negativos com compromisso renal grave (TFGe < 30 ml/min pela fórmula de Cockcroft-Gault, CrCl mediana [intervalo] de 22 [17-29] ml/min).

A farmacocinética do sofosbuvir foi estudada em doentes adultos VHC negativos com compromisso renal ligeiro (TFGe  $\geq 50$  e < 80 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), moderado (TFGe  $\geq 30$  e < 50 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), grave (TFGe < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e em doentes com DRFT necessitando de hemodiálise, após uma dose única de 400 mg de sofosbuvir, em relação a doentes com função renal normal (TFGe > 80 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). O GS-331007 é removido eficazmente por hemodiálise com um coeficiente de extração de aproximadamente 53%. Após uma dose única de 400 mg de sofosbuvir, uma sessão de hemodiálise de 4 horas removeu 18% da dose administrada de sofosbuvir.

Em doentes adultos infetados pelo VHC com compromisso renal grave tratados com ledipasvir/sofosbuvir durante 12 semanas (n=18), a farmacocinética de ledipasvir, sofosbuvir e GS-331007 foi consistente com a observada nos doentes com VHC negativo com compromisso renal grave.

A farmacocinética do ledipasvir, do sofosbuvir e do GS-331007 foi estudada em doentes adultos infetados pelo VHC com DRFT necessitando de diálise tratados com ledipasvir/sofosbuvir (n=94) durante 8, 12 ou 24 semanas e comparada com doentes sem compromisso renal nos ensaios de Fase 2/3 de ledipasvir/sofosbuvir.

#### *Compromisso hepático*

A farmacocinética de ledipasvir foi estudada com uma dose única de 90 mg de ledipasvir em doentes adultos VHC-negativos com compromisso hepático grave (classe C de CPT). A exposição plasmática ao ledipasvir (AUC<sub>inf</sub>) foi semelhante em doentes com compromisso hepático grave e em doentes de controlo com função hepática normal. A análise da farmacocinética populacional em doentes adultos infetados pelo VHC indicou que a cirrose (incluindo cirrose descompensada) não teve um efeito clinicamente relevante na exposição ao ledipasvir.

A farmacocinética do sofosbuvir foi estudada após a administração de doses de 400 mg de sofosbuvir durante 7 dias em doentes adultos infetados pelo VHC com compromisso hepático moderado e grave (classe B e C de CPT). Em relação aos doentes com função hepática normal, a AUC<sub>0-24</sub> do sofosbuvir foi respetivamente 126% e 143% mais elevada no compromisso hepático moderado e grave, enquanto a AUC<sub>0-24</sub> do GS-331007 foi respetivamente 18% e 9% mais elevada. A análise farmacocinética populacional em doentes infetados pelo VHC indicou que a cirrose (incluindo cirrose descompensada) não teve um efeito clinicamente relevante na exposição ao sofosbuvir e ao GS-331007.

#### *Peso corporal*

O peso corporal não teve um efeito significativo na exposição ao sofosbuvir de acordo com uma análise farmacocinética populacional. A exposição ao ledipasvir diminuiu com o aumento do peso corporal, mas o efeito não é considerado clinicamente relevante.

### *População pediátrica*

A exposição ao ledipasvir, ao sofosbuvir e ao GS-331007 em doentes pediátricos com 3 ou mais anos de idade mostrou-se semelhante à observada em adultos em estudos de Fase 2/3, após administração de ledipasvir/sofosbuvir. O intervalo de confiança de 90% da razão da média geométrica pelos mínimos quadrados para todos os parâmetros farmacocinéticos de interesse estavam contidos dentro dos limites de similaridade predeterminados inferiores a 2 vezes (50% a 200%), com a exceção da  $C_{tau}$  do ledipasvir em doentes pediátricos com 12 e mais anos de idade que foi 84% superior (intervalo de confiança de 90%: 168% a 203%) e não foi considerada clinicamente relevante.

A farmacocinética do ledipasvir, do sofosbuvir e do GS-331007 não foi estabelecida em doentes pediátricos com < 3 anos de idade (ver secção 4.2).

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

### Ledipasvir

Não foram identificados órgãos alvo de toxicidade em estudos no rato e no cão com ledipasvir, em exposições de AUC aproximadamente 7 vezes superiores à exposição humana na dose clínica recomendada.

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

O ledipasvir não foi carcinogénico nos estudos de carcinogenicidade de 26 semanas no ratinho transgénico rasH2 e de 2 anos em ratos, com exposições até 26 vezes superiores em ratinhos e 8 vezes superiores em ratos, comparativamente à exposição humana.

O ledipasvir não teve efeitos adversos no acasalamento e fertilidade. Em ratos fêmea, o número médio de corpos amarelos e de locais de implantação diminuiu ligeiramente em exposições maternas 6 vezes superiores 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 superior à exposição humana na dose clínica recomendada, respetivamente em machos e fêmeas.

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

Num estudo pré e pós-natal em ratos, numa dose matematicamente tóxica, a descendência em desenvolvimento dos ratos apresentou uma diminuição do peso corporal médio e do aumento de peso corporal médio, quando expostos *in utero* (através de administração materna) e durante a lactação (através do leite materno) numa exposição materna 4 vezes superior à exposição em seres humanos na dose clínica recomendada. Não se verificaram 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 detetado no plasma dos ratos em aleitamento provavelmente devido à excreção de ledipasvir através do leite.

### Avaliação do risco ambiental (ARA)

Os estudos de avaliação do risco ambiental demonstraram que o ledipasvir tem potencial para ser muito persistente e muito bioacumulável (mPmB) no ambiente (ver secção 6.6).

### Sofosbuvir

Em estudos de toxicologia de dose repetida no rato e no cão, doses elevadas da mistura diastereoisomérica na razão de 1:1 causaram efeitos adversos hepáticos (cão) e cardíacos (rato) e

reações gastrointestinais (cão). Não foi possível detetar a exposição ao sofosbuvir nos estudos com roedores, provavelmente devido à elevada atividade das esterases; contudo, a exposição ao metabolito principal GS-331007 com doses que causam efeitos 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 crónica 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 (ratinho) e 9 vezes superiores (rato) à exposição clínica.

O sofosbuvir não foi genotóxico numa bateria de ensaios *in vitro* ou *in vivo*, incluindo mutagenicidade bacteriana, aberração cromossómica utilizando linfócitos humanos do sangue periférico e em ensaios do micronúcleo de ratinho *in vivo*.

Os estudos de carcinogenicidade no ratinho e no rato não indicam haver qualquer potencial carcinogénico de sofosbuvir administrado em doses até 600 mg/kg/dia no ratinho e 750 mg/kg/dia no rato. A exposição ao GS-331007 nestes estudos foi de até 17 vezes superior (ratinho) 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 teratogénico 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.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido

Copovidona  
Lactose mono-hidratada  
Celulose microcristalina  
Croscarmelose sódica  
Sílica coloidal anidra  
Estearato de magnésio

#### Revestimento por película

Álcool polivinílico  
Dióxido de titânio parcialmente hidrolisado  
Macrogol  
Talco  
Amarelo-*sunset* FCF (E110) (apenas Harvoni 90 mg/400 mg comprimido revestido por película)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.



### **6.3 Prazo de validade**

6 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Os comprimidos de Harvoni são fornecidos em frascos de polietileno de alta densidade (PEAD) com um fecho de polipropileno resistente à abertura por crianças, contendo 28 comprimidos revestidos por película com um excicante de sílica gel e um tampão de poliéster.

Estão disponíveis as seguintes apresentações:

- embalagens exteriores contendo 1 frasco de 28 comprimidos revestidos por película
- e apenas para os comprimidos de 90 mg/400 mg; embalagens exteriores contendo 84 (3 frascos de 28) comprimidos revestidos por película.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Este medicamento pode representar um risco para o ambiente (ver secção 5.3).

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/14/958/001

EU/1/14/958/002

EU/1/14/958/003

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 17 de novembro de 2014

Data da última renovação: 01 agosto 2019

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

05/2022

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.