

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## **1. NOME DO MEDICAMENTO**

Harvoni 90 mg/400 mg comprimidos revestidos por película

## **2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

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 156,8 mg de lactose (na forma mono-hidratada) e 261 microgramas de laca de alumínio amarelo-sol FCF.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## **3. FORMA FARMACÊUTICA**

Comprimido revestido por película.

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

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Harvoni é indicado para o tratamento da hepatite C crónica (HCC) em adultos (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 é de um comprimido uma vez por dia, com ou sem alimentos (ver secção 5.2).

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

População de doentes*	Tratamento e duração
<i>Doentes 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).  - Deverá considerar-se Harvoni + ribavirina durante 12 semanas ou Harvoni (sem ribavirina) durante 24 semanas em doentes anteriormente tratados cujas opções subsequentes de repetição do tratamento são incertas (ver secção 4.4).
Doentes com cirrose compensada	Harvoni + ribavirina 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 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 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 com HCC de genótipo 3</i>	
Doentes com cirrose compensada e/ou que não responderam a tratamento anterior	Harvoni + ribavirina durante 24 semanas (ver secções 4.4 e 5.1).

\* Inclui doentes coinfectados pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH).

Quando utilizado em associação com a ribavirina, consulte também o Resumo das Características do Medicamento da ribavirina.

Em doentes sem cirrose descompensada que necessitem da adição de ribavirina ao seu regime de tratamento (ver Tabela 1), a dose diária de ribavirina é baseada no peso (< 75 kg = 1.000 mg e ≥ 75 kg = 1.200 mg) e é administrada por via oral em duas doses repartidas, com alimentos.

Em doentes com cirrose descompensada, deve administrar-se a ribavirina numa dose inicial de 600 mg administrada numa dose diária repartida. Se a dose inicial for bem tolerada, a dose pode ser aumentada gradualmente até um máximo de 1.000-1.200 mg por dia (1.000 mg para doentes com um peso < 75 kg e 1.200 mg para doentes com um peso ≥ 75 kg). Se a dose inicial não for bem tolerada, a dose deverá ser diminuída conforme clinicamente indicado com base nos níveis da hemoglobina.

#### *Modificação da dose de ribavirina em doentes 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 2 apresenta as normas orientadoras para modificações e descontinuação da dose com base na concentração da hemoglobina e estado cardíaco do doente.

**Tabela 2: Normas orientadoras para modificação da dose de ribavirina para coadministração com Harvoni**

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).

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. A segurança de ledipasvir/sofosbuvir não foi avaliada em doentes com compromisso renal grave (velocidade de filtração glomerular estimada [VFG<sub>e</sub>] < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou com doença renal terminal necessitando hemodiálise (ver secção 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).

#### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de Harvoni em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

#### Modo de administração

Via oral.

Os doentes devem ser instruídos a engolir o comprimido inteiro com ou sem alimentos. Devido ao sabor amargo, recomenda-se que o comprimido revestido por película não seja mastigado ou esmagado (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 potentes da P-gp

Medicamentos que são indutores potentes da glicoproteína P (P-gp) no intestino (rifampicina, rifabutina, hipericão [*Hypericum perforatum*], carbamazepina, fenobarbital e fenitoína). 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 doentes 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).

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

#### Bradycardia grave e bloqueio cardíaco

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

A utilização concomitante da amiodarona foi limitada através do desenvolvimento clínico de sofosbuvir em associação com antivíricos de ação direta (AAD). Os casos são potencialmente fatais. Por conseguinte, 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 atentamente monitorizados quando iniciarem a toma de Harvoni. Os doentes identificados como estando em situação de alto risco de bradiarritmia devem ser continuamente monitorizados durante 48 horas num contexto clínico adequado.

Devido à longa semivida da amiodarona, deve proceder-se também a uma monitorização adequada 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 recebem Harvoni em associação com a amiodarona, com ou sem outros medicamentos que diminuem a frequência cardíaca, devem ser igualmente alertados para os sintomas de bradicardia e bloqueio cardíaco e informados da necessidade de contactarem urgentemente um médico caso verifiquem algum desses sintomas.

#### 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 fármacos para eliminação da infeção pelo VHC. Consequentemente, deverá ser considerado um tratamento mais longo em doentes cujas opções subseqüentes de repetição do tratamento são incertas.

#### Compromisso renal

Não são necessários ajustes posológicos de Harvoni em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado. A segurança de Harvoni não foi avaliada em doentes com compromisso renal grave (taxa de filtração glomerular estimada [TFGe] < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ou com doença renal terminal necessitando hemodiálise. 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 ml/min (ver secção 5.2).

#### Doentes 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).

#### 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 medicamentos antivirais de ação direta. Antes do início do tratamento, deve ser efetuada a pesquisa do VHB em todos os doentes. Os doentes coinfetados 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.

### População pediátrica

A utilização de Harvoni não é recomendada em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos, porque a segurança e eficácia não foram estabelecidas nesta população.

### Excipientes

Harvoni contém o corante azoico laca de alumínio amarelo-sol FCF (E110), que pode causar reações alérgicas. Também contém lactose. Consequentemente, os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp, ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

## **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. Dados *in vitro* indicam que o ledipasvir pode ser um indutor fraco de enzimas metabolizadoras como a CYP3A4, a CYP2C e a UGT1A1. Os compostos que são substratos destas enzimas podem ter concentrações plasmáticas diminuídas quando são coadministrados com ledipasvir/sofosbuvir. O ledipasvir *in vitro* inibe a CYP3A4 e a UGT1A1 intestinais. Os medicamentos que têm um intervalo terapêutico estreito e que são metabolizados por estas isoenzimas devem ser utilizados com precaução e monitorizados cuidadosamente.

### 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 potentes da P-gp (rifampicina, rifabutina, hipericão, carbamazepina, fenobarbital e fenitoína) 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*).

### Interações entre Harvoni e outros medicamentos

A Tabela 3 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 3: 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.
<i>Antagonistas dos recetores H<sub>2</sub></i>		
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>  Famotidina administrada simultaneamente com Harvoni <sup>d</sup>  Cimetidina <sup>e</sup> Nizatidina <sup>e</sup> Ranitidina <sup>e</sup>	Ledipasvir ↓ C <sub>max</sub> 0,80 (0,69; 0,93) ↔ AUC 0,89 (0,76; 1,06)  Sofosbuvir ↑ C <sub>max</sub> 1,15 (0,88; 1,50) ↔ AUC 1,11 (1,00; 1,24)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,06 (0,97; 1,14) ↔ AUC 1,06 (1,02; 1,11)  (Aumento do pH gástrico)	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.
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>  Famotidina administrada 12 horas antes de Harvoni <sup>d</sup>	Ledipasvir ↓ C <sub>max</sub> 0,83 (0,69; 1,00) ↔ AUC 0,98 (0,80; 1,20)  Sofosbuvir ↔ C <sub>max</sub> 1,00 (0,76; 1,32) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,10)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,13 (1,07; 1,20) ↔ AUC 1,06 (1,01; 1,12)  (Aumento do pH gástrico)	
<i>Inibidores da bomba de protões</i>		
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>  Omeprazol administrado simultaneamente com Harvoni  Lansoprazol <sup>e</sup> Rabeprazol <sup>e</sup> Pantoprazol <sup>e</sup> Esomeprazol <sup>e</sup>	Ledipasvir ↓ C <sub>max</sub> 0,89 (0,61; 1,30) ↓ AUC 0,96 (0,66; 1,39)  Sofosbuvir ↔ C <sub>max</sub> 1,12 (0,88; 1,42) ↔ AUC 1,00 (0,80; 1,25)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,14 (1,01; 1,29) ↔ AUC 1,03 (0,96; 1,12)  (Aumento do pH gástrico)	As doses de inibidores da bomba de protões comparáveis a 20 mg de omeprazol podem ser administradas simultaneamente com Harvoni. Os inibidores da bomba de protões não devem ser tomados antes de Harvoni.



<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>
<b>ANTIARRÍTMICOS</b>		
Amiodarona	Interação não estudada.	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).
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>		
Etexilato de dabigatrano	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↑ Dabigatrano ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Inibição da P-gp)	Recomenda-se a monitorização clínica, à procura de sinais de hemorragia e anemia, quando o etexilato de dabigatrano 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 dabigatrano.
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>		
Carbamazepina Fenobarbital Fenitoína	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Indução da P-gp)	Harvoni é contraindicado com carbamazepina, fenobarbital e fenitoína, indutores potentes da P-gp no intestino (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)
<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, um indutor potente da P-gp no intestino (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
Rifampicina (600 mg uma vez por dia)/ sofosbuvir (dose única de 400 mg) <sup>d</sup>	<p>Interação não estudada.</p> <p><i>Previsto:</i> Rifampicina ↔ C<sub>max</sub> ↔ AUC ↔ C<sub>min</sub></p> <p><i>Observado:</i> Sofosbuvir ↓ C<sub>max</sub> 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03)</p> <p>(Indução da P-gp)</p>	
Rifabutina Rifapentina	<p>Interação não estudada.</p> <p><i>Previsto:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p> <p>(Indução da P-gp)</p>	<p>Harvoni é contraindicado com a rifabutina, um indutor potente da P-gp no intestino (ver secção 4.3)</p> <p>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.</p>
<b>MEDICAMENTOS ANTI-VHC</b>		
Simeprevir (150 mg uma vez por dia)/ ledipasvir (30 mg uma vez por dia)	<p>Simeprevir ↑ C<sub>max</sub> 2,61 (2,39; 2,86) ↑ AUC 2,69 (2,44; 2,96)</p> <p>Ledipasvir ↑ C<sub>max</sub> 1,81 (1,69; 2,94) ↑ AUC 1,92 (1,77; 2,07)</p>	As concentrações de ledipasvir, sofosbuvir e simeprevir aumentam quando o simeprevir é coadministrado com Harvoni. Esta coadministração não é recomendada.
Simeprevir <sup>h</sup>	<p>Simeprevir ↔ C<sub>max</sub> 0,96 (0,71; 1,30) ↔ AUC 0,94 (0,67; 1,33)</p> <p>Sofosbuvir ↑ C<sub>max</sub> 1,91 (1,26; 2,90) ↑ AUC 3,16 (2,25; 4,44)</p> <p>GS-331007 ↓ C<sub>max</sub> 0,69 (0,52; 0,93) ↔ AUC 1,09 (0,87; 1,37)</p>	

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 TRANSCRIPTASE REVERSA</b>		
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>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>	Não são necessários ajustes da dose de Harvoni ou de efavirenz/ emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato.
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.

<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>
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.
<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>

<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>
<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><b>Atazanavir</b>  ↔ C<sub>max</sub> 1,07 (0,99; 1,14)  ↔ AUC 1,27 (1,18; 1,37)  ↑ C<sub>min</sub> 1,63 (1,45; 1,84)</p> <p><b>Ritonavir</b>  ↔ C<sub>max</sub> 0,86 (0,79; 0,93)  ↔ AUC 0,97 (0,89; 1,05)  ↑ C<sub>min</sub> 1,45 (1,27; 1,64)</p> <p><b>Emtricitabina</b>  ↔ C<sub>max</sub> 0,98 (0,94; 1,02)  ↔ AUC 1,00 (0,97; 1,04)  ↔ C<sub>min</sub> 1,04 (0,96; 1,12)</p> <p><b>Tenofovir</b>  ↑ C<sub>max</sub> 1,47 (1,37; 1,58)  ↔ AUC 1,35 (1,29; 1,42)  ↑ C<sub>min</sub> 1,47 (1,38; 1,57)</p> <p><b>Ledipasvir</b>  ↑ C<sub>max</sub> 1,68 (1,54; 1,84)  ↑ AUC 1,96 (1,74; 2,21)  ↑ C<sub>min</sub> 2,18 (1,91; 2,50)</p> <p><b>Sofosbuvir</b>  ↔ C<sub>max</sub> 1,01 (0,88; 1,15)  ↔ AUC 1,11 (1,02; 1,21)</p> <p><b>GS-331007</b>  ↔ 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>
<p>Darunavir potenciado com ritonavir (800 mg/ 100 mg uma vez por dia)/ ledipasvir (90 mg uma vez por dia)<sup>d</sup></p>	<p><b>Darunavir</b>  ↔ 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><b>Ledipasvir</b>  ↑ 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>
<p>Darunavir potenciado com ritonavir (800 mg/ 100 mg uma vez por dia)/ sofosbuvir (400 mg uma vez por dia)</p>	<p><b>Darunavir</b>  ↔ 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><b>Sofosbuvir</b>  ↑ C<sub>max</sub> 1,45 (1,10; 1,92)  ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59)</p> <p><b>GS-331007</b>  ↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,90; 1,05)  ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30)</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
<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>
<p>Lopinavir potenciado com ritonavir + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato</p>	<p>Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↑ Lopinavir ↑ Ritonavir</p> <p>↔ Emtricitabina ↑ Tenofovir</p> <p>↑ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p>	<p>Quando administrado com lopinavir/ritonavir utilizado juntamente com 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>
<p>Tipranavir potenciado com ritonavir</p>	<p>Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p> <p>(Indução da P-gp)</p>	<p>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.</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
<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>	<p>Raltegravir ↓ C<sub>max</sub> 0,82 (0,66; 1,02) ↔ AUC 0,85 (0,70; 1,02) ↑ C<sub>min</sub> 1,15 (0,90; 1,46)</p> <p>Ledipasvir ↔ C<sub>max</sub> 0,92 (0,85; 1,00) ↔ AUC 0,91 (0,84; 1,00) ↔ C<sub>min</sub> 0,89 (0,81; 0,98)</p>	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>	<p>Raltegravir ↓ C<sub>max</sub> 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ C<sub>min</sub> 0,95 (0,81; 1,12)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C<sub>max</sub> 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,09 (0,99; 1,19) ↔ AUC 1,02 (0,97; 1,08)</p>	
Elvitegravir/ 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. <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. <i>Previsto:</i> ↔ Dolutegravir ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p>	Não são necessários ajustes da dose.

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>SUPLEMENTOS À BASE DE PLANTAS</b>		
Hipericão	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Indução da P-gp)	Harvoni é contraindicado com hipericão, um indutor potente da P-gp no intestino (ver secção 4.3).
<b>INIBIDORES DA HMG-COA REDUTASE</b>		
Rosuvastatina <sup>g</sup>	↑ Rosuvastatina  (Inibição dos transportadores de fármacos OATP e BCRP)	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 rabdomiólise. A coadministração de Harvoni com rosuvastatina é contraindicada (ver secção 4.3).
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.



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
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)	
Tacrolímus	Interação não estudada. <i>Previsto:</i> ↔ Ledipasvir	Não são necessários ajustes da dose de Harvoni ou 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 antivíricos 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 contraindicações 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

A avaliação da segurança de ledipasvir/sofosbuvir baseia-se em dados agrupados de três estudos clínicos de fase 3 (ION-3, ION-1 e ION-2) incluindo 215, 539 e 326 doentes que receberam ledipasvir/sofosbuvir respetivamente durante 8, 12 e 24 semanas, e 216, 328 e 328 doentes que receberam a terapêutica de associação de ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina respetivamente durante 8, 12 e 24 semanas. Estes estudos não incluíram grupos de controlo que não foram medicados com ledipasvir/sofosbuvir. Dados adicionais incluem uma comparação em dupla ocultação da segurança de ledipasvir/sofosbuvir (12 semanas) e placebo em 155 doentes com cirrose (ver secção 5.1).

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 o 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.

As seguintes reações adversas a medicamentos foram identificadas com Harvoni (Tabela 4). 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 4: 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
<i>Perturbações gerais:</i>	
Muito frequentes	fadiga

### Doentes 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 doentes com doença hepática descompensada e/ou em doentes pós-transplante hepático foi avaliado num estudo aberto (SOLAR-1). 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 19% dos doentes.

10% dos recetores de transplante hepático foram submetidos a uma modificação dos seus agentes imunossupressores.

### População pediátrica

A segurança e eficácia de Harvoni em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

### Descrição de reações adversas selecionadas

#### *Arritmias cardíacas*

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

### 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 mencionado no Apêndice V.

## **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: J05AX65

#### 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<sub>50</sub> 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 5. 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 5: Atividade do ledipasvir e do sofosbuvir contra replicões quiméricos**

Genótipo dos replicões	Atividade de ledipasvir (CE <sub>50</sub> , nM)		Atividade de sofosbuvir (CE <sub>50</sub> , 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 6e	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 ≤ 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 – 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<sub>50</sub> que variou entre 544 e 1.677 vezes).

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]).

No estudo SOLAR-1 (ver “Eficácia e segurança clínicas”, abaixo), 13 doentes com infeção do genótipo 1 recidivaram após tratamento com ledipasvir/sofosbuvir com ribavirina. Observaram-se VARs da NS5A na altura da recidiva em 11/13 doentes (com o genótipo 1a: Q30R isolada [n = 2], Y93C [n = 1], Y93H/C [n = 2], Q30R + H58D [n = 1], M28T + Q30H [n = 1]; com o genótipo 1b: Y93H [n = 3], Y93H/C [n = 1]).

#### *Em estudos clínicos – 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.

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

### *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.

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.

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

### *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.

## 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 Harvoni (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 6: 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)
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: 0,0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

**Tabela 7: 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 8: 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% (10/57)	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 9: 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 semanas (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 10: 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 1:1:1:1) 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 11: 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 peguilado.

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 12: 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 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 13 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 13: 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  $CE_{50} > 2,5$  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 14: 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 infecção 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*

SOLAR-1 é um estudo multicêntrico, aberto, que avalia 12 e 24 semanas de tratamento com ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina em doentes com HCC de genótipos 1 ou 4 que tinham doença hepática avançada e/ou que tinham sido submetidos a transplante hepático. Estão a ser avaliadas sete populações de doentes (doentes com cirrose descompensada [CPT B e C] em pré-transplante; pós-transplante, sem cirrose; CPT A pós-transplante; CPT B pós-transplante; CPT C pós-transplante; hepatite colestatística fibrosante [HCF] pós-transplante). Os doentes com uma pontuação de CPT > 12 foram excluídos.

**Tabela 15: Taxas de resposta (RVS12) no estudo SOLAR-1**

	<b>LDV/SOF+RBV 12 semanas (n = 168)<sup>a</sup></b>		<b>LDV/SOF+RBV 24 semanas (n = 163)<sup>a</sup></b>	
	<b>RVS</b>	<b>Recidiva</b>	<b>RVS</b>	<b>Recidiva</b>
<i>Pré-transplante</i>				
CPT B	87% (26/30)	10,3% (3/29)	89% (24/27)	4,0% (1/25)
CPT C	86% (19/22)	5,0% (1/20)	87% (20/23)	9,1% (2/22)
<i>Pós-transplante</i>				
Pontuação Metavir F0-F3	96% (53/55)	3,6% (2/55)	98% (55/56)	0% (0/55)
CPT A <sup>b</sup>	96% (25/26)	0% (0/25)	96% (24/25)	0% (0/24)
CPT B <sup>b</sup>	85% (22/26)	4,3% (1/23)	88% (23/26)	0% (0/23)
CPT C <sup>b</sup>	60% (3/5)	40,0% (2/5)	75% (3/4)	25% (1/4)
HCF	100% (4/4)	0% (0/4)	100% (2/2)	0% (0/2)

a. Seis doentes (1 no grupo de tratamento de 12 semanas, 5 no grupo de tratamento de 24 semanas) com ARN VHC < LIQ na altura da última avaliação antes do transplante, foram transplantados antes da RVS12 e foram excluídos das análises de RVS12 e de recidivas. Apenas os doentes que apresentaram uma RVS12 ou recidiva foram incluídos na análise de recidivas.

b. CPT = Child-Pugh-Turcotte. CPT A = pontuação 5-6 de CPT (compensada), CPT B = pontuação 7-9 de CPT (descompensada), CPT C = pontuação 10-12 de CPT (descompensada).

Dos 169 doentes com cirrose descompensada (CPT B ou C pré ou pós-transplante), aqueles que obtiveram uma RVS12 e cujos dados laboratoriais pós-tratamento na semana 12 estavam disponíveis (p. ex., excluindo doentes que morreram, foram transplantados, ou para os quais faltavam dados neste ponto de avaliação) foram avaliados relativamente às alterações das suas pontuações MELD (modelo de doença hepática em fase terminal) e de CPT.

*Alteração da pontuação MELD:* 53% (72/135) e 21% (28/135) apresentaram uma melhoria ou não tiveram alteração da pontuação MELD desde o início do estudo até à semana 4 pós-tratamento, respetivamente; dos 35 doentes cuja pontuação MELD era  $\geq 15$  no início do estudo, 63% (22/35) tinha uma pontuação MELD  $< 15$  na semana 12 pós-tratamento. A melhoria das pontuações MELD observada foi essencialmente induzida pela melhoria da bilirrubina total.

*Alteração de CPT:* 59% (79/133) e 34% (45/133) apresentaram uma melhoria ou não tiveram alteração das pontuações de CPT desde o início do estudo até à semana 12 pós-tratamento, respetivamente; dos 39 doentes com uma cirrose de classe C de CPT no início do estudo, 56% (22/39) tinha cirrose de classe B de CPT na semana 12 pós-tratamento; dos 99 doentes que tinham uma cirrose de classe B de CPT no início do estudo, 29% (27/92) tinha 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 16). Na infeção com o genótipo 3, ledipasvir/sofosbuvir foi administrado com ou sem ribavirina, também durante 12 semanas (Tabela 17).

**Tabela 16: 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 17: Taxas de resposta (RVS12) em doentes com infeção 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.

### *População pediátrica*

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com ledipasvir/sofosbuvir em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento da hepatite C crónica (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

## **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  $AUCs$  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 sistêmica 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*

A farmacocinética do ledipasvir foi estudada com uma dose única de 90 mg de ledipasvir em doentes VHC-negativos com compromisso renal grave (VFG<sub>e</sub> < 30 ml/min pela fórmula de Cockcroft-Gault, ClCr mediana [intervalo] de 22 [17-29] ml/min). Não se observaram diferenças clinicamente



relevantes na farmacocinética do ledipasvir entre indivíduos saudáveis e doentes com compromisso renal grave.

A farmacocinética do sofosbuvir foi estudada em doentes VHC negativos com compromisso renal ligeiro ( $VFG_e \geq 50$  e  $< 80$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>), moderado ( $VFG_e \geq 30$  e  $< 50$  ml/min/1,73m<sup>2</sup>), grave ( $VFG_e < 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) e em doentes com doença renal terminal necessitando de hemodiálise, após uma dose única de 400 mg de sofosbuvir. Em relação a doentes com função renal normal ( $VFG_e > 80$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), a  $AUC_{0-inf}$  do sofosbuvir estava respetivamente 61%, 107% e 171% mais elevada no compromisso renal ligeiro, moderado e grave, enquanto que a  $AUC_{0-inf}$  do GS-331007 estava respetivamente 55%, 88% e 451% mais elevada. Em doentes com doença renal terminal, em relação aos doentes com função renal normal, a  $AUC_{0-inf}$  do sofosbuvir foi 28% mais elevada quando o sofosbuvir foi administrado 1 hora antes da hemodiálise, em comparação com 60% mais elevada quando o sofosbuvir foi administrado 1 hora depois da hemodiálise. A  $AUC_{0-inf}$  do GS-331007 em doentes com doença renal terminal, aos quais se administrou sofosbuvir 1 hora antes ou 1 hora depois da hemodiálise, foi respetivamente pelo menos 10 vezes e 20 vezes mais elevada. 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. A segurança e eficácia de sofosbuvir não foram estabelecidas em doentes com compromisso renal grave ou com doença renal terminal.

#### *Compromisso hepático*

A farmacocinética de ledipasvir foi estudada com uma dose única de 90 mg de ledipasvir em doentes VHC-negativos com compromisso hepático grave (classe C de CPT). A exposição plasmática ao ledipasvir ( $AUC_{inf}$ ) foi semelhante em doentes com compromisso hepático grave e em doentes de controlo com função hepática normal. A análise da farmacocinética populacional em doentes infetados pelo VHC indicou que a cirrose 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 infetados pelo VHC com compromisso hepático moderado e grave (classe B e C de CPT). Em relação aos doentes com função hepática normal, a  $AUC_{0-24}$  do sofosbuvir foi respetivamente 126% e 143% mais elevada no compromisso hepático moderado e grave, enquanto a  $AUC_{0-24}$  do GS-331007 foi respetivamente 18% e 9% mais elevada. A análise farmacocinética populacional em doentes infetados pelo VHC indicou que a cirrose 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 diminui com o aumento do peso corporal, mas o efeito não é considerado clinicamente relevante.

#### *População pediátrica*

A farmacocinética do ledipasvir, do sofosbuvir e do GS-331007 em doentes pediátricos não foi estabelecida (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 cromossómica utilizando linfócitos humanos do sangue periférico e em ensaios do micronúcleo de rato *in vivo*.

O ledipasvir não foi carcinogénico no estudo de 6 meses no ratinho transgénico rasH2 com exposições até 26 vezes superiores à exposição humana. Está em curso um estudo de carcinogenicidade em ratos.

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, respectivamente em machos e fêmeas.

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

Num estudo pré e pós-natal em ratos, numa dose maternalmente 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.

#### 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 embriofetal 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  
Macrogol 3350  
Talco  
Laca de alumínio amarelo-sol FCF (E110)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

3 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 excipiente 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 embalagens exteriores contendo 84 comprimidos revestidos por película (3 frascos de 28).

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.

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

Gilead Sciences International Ltd.  
Cambridge  
CB21 6GT  
Reino Unido

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

EU/1/14/958/001

EU/1/14/958/002

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

Data da primeira autorização: 17 de novembro de 2014

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

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

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **• Relatórios Periódicos de Segurança**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização. Subsequentemente, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### **• Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

### **• Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

<b>Descrição</b>	<b>Data limite</b>
De forma a avaliar a recorrência de carcinoma hepatocelular associada a Harvoni, o Titular de AIM deve realizar e submeter os resultados de um estudo prospectivo de segurança utilizando dados provenientes de uma coorte de um grupo bem definido de doentes, com base num protocolo acordado. O relatório final do estudo deve ser submetido até:	2.º trimestre de 2021

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**



## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**ROTULAGEM DO FRASCO E DA EMBALAGEM**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Harvoni 90 mg/400 mg comprimidos revestidos por película  
ledipasvir/sofosbuvir

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

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

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Contém lactose e laca de alumínio amarelo-sol FCF (E110). Consultar o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

28 comprimidos revestidos por película.  
84 (3 frascos de 28) comprimidos revestidos por película.

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Gilead Sciences International Ltd  
Cambridge  
CB21 6GT  
Reino Unido

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

EU/1/14/958/001 28 comprimidos revestidos por película  
EU/1/14/958/002 84 (3 frascos de 28) comprimidos revestidos por película

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Harvoni [apenas no acondicionamento secundário]

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Harvoni 90 mg/400 mg comprimidos revestidos por película ledipasvir/sofosbuvir

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

#### **Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto**

1. O que é Harvoni e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Harvoni
3. Como tomar Harvoni
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Harvoni
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Harvoni e para que é utilizado**

Harvoni é um medicamento que contém as substâncias ativas ledipasvir e sofosbuvir num único comprimido. É administrado para tratar a infeção crónica (prolongada) pelo vírus da hepatite C em adultos com idade igual ou superior a 18 anos.

A hepatite C é uma infeção do fígado causada por um vírus. As substâncias ativas presentes no medicamento atuam em conjunto bloqueando duas proteínas diferentes que o vírus necessita para crescer e reproduzir-se, permitindo que a infeção seja eliminada permanentemente do organismo.

Harvoni é por vezes tomado com outro medicamento, a ribavirina.

É muito importante que também leia os folhetos informativos dos outros medicamentos que tomará com Harvoni. Se tiver quaisquer dúvidas sobre os seus medicamentos, fale com o seu médico ou farmacêutico.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar Harvoni**

##### **Não tome Harvoni**

- **Se tem alergia** ao ledipasvir, ao sofosbuvir, ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6 deste folheto).

→ Se estas situações forem aplicáveis a si, **não tome Harvoni e informe imediatamente o seu médico.**

- **Se estiver a tomar presentemente qualquer um dos seguintes medicamentos:**
  - **rifampicina e rifabutina** (antibióticos utilizados para tratar infeções, incluindo a tuberculose);
  - **Hipericão** (*Hypericum perforatum* – medicamento à base de plantas utilizado para tratar a depressão);
  - **carbamazepina, fenobarbital e fenitoína** (medicamentos utilizados para tratar a epilepsia e evitar convulsões);
  - **rosuvastatina** (um medicamento utilizado para tratar o colesterol elevado).

### **Advertências e precauções**

O seu médico saberá se qualquer uma das seguintes condições se aplica a si. Estas serão consideradas antes de ser iniciado o tratamento com Harvoni.

- **Outros problemas de fígado** além da hepatite C, por exemplo
  - **se estiver em lista de espera para um transplante de fígado;**
  - **se tem** uma infeção atual ou anterior pelo vírus da **hepatite B**, uma vez que o seu médico pode querer controlá-lo mais frequentemente;
- **Problemas de rins**, porque Harvoni não foi completamente estudado em doentes com problemas graves de rins;
- **Tratamento em curso para uma infeção pelo VIH**, porque o seu médico pode querer controlá-lo mais frequentemente.

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Harvoni se:

- Toma atualmente, ou tomou nos últimos meses, o medicamento amiodarona para o tratamento de frequências cardíacas irregulares (o seu médico pode considerar tratamentos alternativos no caso de ter tomado este medicamento).

**Informe o seu médico imediatamente** se estiver a tomar quaisquer medicamentos para problemas cardíacos e se, durante o tratamento, sofrer de:

- falta de ar
- tonturas
- palpitações
- desmaio

### **Análises ao sangue**

O seu médico fará análises ao seu sangue antes, durante e depois do seu tratamento com Harvoni. Isto para que:

- O seu médico possa decidir se deverá tomar Harvoni e durante quanto tempo;
- O seu médico possa confirmar que o seu tratamento funcionou e que já não tem o vírus da hepatite C.

### **Crianças e adolescentes**

Não administre este medicamento a crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos. A utilização de Harvoni em crianças e adolescentes não foi ainda estudada.

### **Outros medicamentos e Harvoni**

**Informe o seu médico ou farmacêutico** se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Estes incluem medicamentos à base de plantas e medicamentos obtidos sem receita médica.

Varfarina e outros medicamentos semelhantes designados antagonistas da vitamina K utilizados para tornar o sangue mais fluido. O seu médico poderá necessitar de aumentar a frequência das suas análises ao sangue para verificar se o sangue coagula corretamente.

Caso tenha dúvidas sobre a toma de outros medicamentos, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## Alguns medicamentos não devem ser tomados com Harvoni.

- **Não tome nenhum outro medicamento que contenha sofosbuvir, uma das substâncias ativas de Harvoni.**
- **Não tome nenhum destes medicamentos com Harvoni:**
  - **rifapentina** (antibiótico utilizado para tratar infecções, incluindo a tuberculose);
  - **oxcarbazepina** (um medicamento utilizado para tratar a epilepsia e evitar convulsões);
  - **simeprevir** (um medicamento utilizado para tratar a infecção pelo vírus da hepatite C);
  - **tipranavir** (utilizado para tratar a infecção pelo VIH).

A toma de Harvoni com qualquer um destes medicamentos pode fazer com que Harvoni não atue tão bem ou pode agravar quaisquer efeitos secundários dos medicamentos.

**Informe o seu médico ou farmacêutico** se estiver a tomar qualquer um dos medicamentos abaixo:

- **amiodarona**, utilizada para o tratamento de frequências cardíacas irregulares;
- **tenofovir disoproxil fumarato** ou qualquer medicamento contendo tenofovir disoproxil fumarato, utilizado para tratar a infecção pelo VIH;
- **digoxina** utilizada para tratar doenças cardíacas;
- **dabigatran** utilizado para tornar o sangue mais fluido;
- **estatinas** utilizadas para tratar o colesterol elevado.

A toma de Harvoni com qualquer um destes medicamentos pode impedir que os seus medicamentos atuem corretamente ou pode agravar quaisquer efeitos secundários. O seu médico pode ter de lhe dar um medicamento diferente ou ter de ajustar as doses dos medicamentos que está a tomar.

- **Peça aconselhamento ao seu médico ou farmacêutico** se tomar medicamentos utilizados para tratar **úlceras de estômago, azia ou refluxo de ácido**. Estes incluem:
  - antiácidos (tais como hidróxido de alumínio/hidróxido de magnésio ou carbonato de cálcio). Estes devem ser tomados pelo menos 4 horas antes ou 4 horas depois de Harvoni;
  - inibidores da bomba de prótons (tais como omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol e esomeprazol). Estes devem ser tomados na mesma altura que Harvoni. Não tome inibidores da bomba de prótons antes de Harvoni. O seu médico pode dar-lhe um medicamento diferente ou ajustar a dose do medicamento que está a tomar;
  - antagonistas dos recetores H<sub>2</sub> (tais como famotidina, cimetidina, nizatidina ou ranitidina). O seu médico pode dar-lhe um medicamento diferente ou ajustar a dose do medicamento que está a tomar.

Estes medicamentos podem diminuir a quantidade de ledipasvir no seu sangue. Se estiver a tomar um destes medicamentos, o seu médico dar-lhe-á um medicamento diferente para úlceras de estômago, azia ou refluxo de ácido, ou aconselhará sobre como e quando tomar esse medicamento.

## Gravidez e contraceção

Desconhecem-se quais são os efeitos de Harvoni durante a gravidez. Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.

A gravidez tem de ser evitada devido à utilização de Harvoni juntamente com a ribavirina. A ribavirina pode ser muito prejudicial para um feto. Por conseguinte, você e o seu parceiro (ou a sua parceira) devem tomar precauções especiais ao terem relações sexuais se houver qualquer possibilidade de ocorrer uma gravidez.

- Você ou o seu parceiro (ou a sua parceira) devem utilizar um método contraceptivo eficaz durante o tratamento com Harvoni juntamente com ribavirina e durante algum tempo depois deste terminar. É muito importante que leia com muita atenção a secção “Gravidez” do folheto informativo da ribavirina. Aconselhe-se junto do seu médico sobre um método contraceptivo eficaz adequado para si.
- Se engravidar, ou a sua parceira engravidar, durante o tratamento com Harvoni e ribavirina ou nos meses que seguem, deve contactar imediatamente o seu médico.

### **Amamentação**

**Não amamente durante o tratamento com Harvoni.** Não se sabe se o ledipasvir ou o sofosbuvir, as duas substâncias ativas de Harvoni, passam para o leite humano.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não conduza nem utilize máquinas caso se sinta cansado após tomar o seu medicamento.

### **Harvoni contém lactose**

- **Informe o seu médico se tiver uma intolerância à lactose ou uma intolerância a outros açúcares.** Harvoni contém lactose mono-hidratada. Se tiver uma intolerância à lactose, ou se foi informado que tem intolerância a outros açúcares, fale com o seu médico antes de tomar este medicamento.

### **Harvoni contém laca de alumínio amarelo-sol FCF (E110).**

- **Informe o seu médico se é alérgico** à laca de alumínio amarelo-sol FCF, também chamada “E110”, antes de tomar este medicamento.

## **3. Como tomar Harvoni**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

### **Dose recomendada**

A dose recomendada é de **um comprimido uma vez por dia**. O seu médico dir-lhe-á durante quantas semanas deverá tomar Harvoni.

Engula o comprimido inteiro com ou sem alimentos. Não mastigue, esmague ou divida o comprimido porque este tem um sabor muito amargo. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver problemas em engolir comprimidos.

**Se estiver a tomar um antiácido**, tome-o pelo menos 4 horas antes ou pelo menos 4 horas depois de Harvoni.

**Se estiver a tomar um inibidor da bomba de prótons**, tome-o na mesma altura que Harvoni. Não o tome antes de Harvoni.

**Se vomitar após tomar Harvoni**, pode afetar a quantidade de Harvoni no seu sangue. Isto pode fazer com que Harvoni não atue tão bem.

- Se vomitar **menos de 5 horas após** tomar Harvoni, tome outro comprimido.
- Se vomitar **mais de 5 horas após** tomar Harvoni, não necessita tomar outro comprimido até à hora prevista para tomar o próximo comprimido.

### **Se tomar mais Harvoni do que deveria**

Se tomar acidentalmente mais do que a dose recomendada, deverá contactar imediatamente o seu médico ou os serviços de urgência do hospital mais próximo para aconselhamento. Leve consigo o frasco de comprimidos para que possa descrever facilmente o que tomou.

### **Caso se tenha esquecido de tomar Harvoni**

É importante que não se esqueça de tomar nenhuma dose deste medicamento.



Caso se esqueça de tomar uma dose, tente lembrar-se quanto tempo decorreu desde que tomou pela última vez Harvoni:

- **Se se aperceber nas 18 horas** após a hora a que habitualmente toma Harvoni, deve tomar o comprimido logo que lhe for possível. Depois tome a dose seguinte à hora habitual.
- **Se forem 18 horas ou mais** após a hora a que habitualmente toma Harvoni, aguarde e tome a dose seguinte à hora habitual. Não tome uma dose a dobrar (duas doses muito próximas).

#### **Não pare de tomar Harvoni**

Não pare de tomar este medicamento a menos que o seu médico lhe diga para o fazer. É muito importante que termine o ciclo completo de tratamento para dar ao medicamento toda a possibilidade de tratar a sua infeção pelo vírus da hepatite C.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

#### **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários. Se tomar Harvoni poderá ter um ou mais dos efeitos secundários abaixo indicados:

##### **Efeitos secundários muito frequentes**

*(podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas)*

- dores de cabeça
- sensação de cansaço

##### **Efeitos secundários frequentes**

*(podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)*

- erupção cutânea

##### **Comunicação de efeitos secundários**

**Se tiver quaisquer efeitos secundários**, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, **fale com o seu médico ou farmacêutico**. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

#### **5. Como conservar Harvoni**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco e na embalagem exterior, após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

#### **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

##### **Qual a composição de Harvoni**

- **As substâncias ativas são** o ledipasvir e o sofosbuvir. Cada comprimido revestido por película contém 90 mg de ledipasvir e 400 mg de sofosbuvir.

- **Os outros componentes são**

*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, macrogol 3350, talco, laca de alumínio amarelo-sol FCF (E110).

**Qual o aspeto de Harvoni e conteúdo da embalagem**

Os comprimidos revestidos por película são comprimidos cor-de-laranja, em forma de losango, gravados com “GSI” num lado e com “7985” no outro lado. O comprimido tem 19 mm de comprimento e 10 mm de largura.

Cada frasco contém um excicante de sílica gel (agente secante) que deve ser mantido dentro do frasco para proteger os seus comprimidos. O excicante de sílica gel está contido numa saqueta ou recipiente separado e não deve ser engolido.

Estão disponíveis as seguintes apresentações:

- embalagens exteriores contendo 1 frasco de 28 comprimidos revestidos por película
- embalagens exteriores contendo 3 frascos de 28 (84) comprimidos revestidos por película. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

**Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

Gilead Sciences International Ltd.  
Cambridge  
CB21 6GT  
Reino Unido

**Fabricante**

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**България**

Gilead Sciences International Ltd.  
Тел.: + 44 (0) 20 7136 8820

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

Gilead Sciences International Ltd.  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Danmark**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

**Malta**

Gilead Sciences International Ltd.  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Deutschland**

Gilead Sciences GmbH  
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

**Eesti**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**Ελλάδα**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.  
Τηλ: + 30 210 8930 100

**España**

Gilead Sciences, S.L.  
Tel: + 34 91 378 98 30

**France**

Gilead Sciences  
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

**Hrvatska**

Gilead Sciences International Ltd.  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Ireland**

Gilead Sciences Ltd.  
Tel: + 353 214 825999

**Ísland**

Gilead Sciences Sweden AB  
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

**Italia**

Gilead Sciences S.r.l.  
Tel: + 39 02 439201

**Κύπρος**

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.  
Τηλ: + 30 210 8930 100

**Latvija**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**Nederland**

Gilead Sciences Netherlands B.V.  
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

**Norge**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 262 8702

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

Gilead Sciences International Ltd.  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Slovenija**

Gilead Sciences International Ltd.  
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

**Slovenská republika**

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.  
Tel: + 421 232 121 210

**Suomi/Finland**

Gilead Sciences Sweden AB  
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**Sverige**

Gilead Sciences Sweden AB  
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

**United Kingdom**

Gilead Sciences Ltd.  
Tel: + 44 (0) 8000 113700

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

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