

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Harvoni 90 mg/400 mg compresse rivestite con film  
Harvoni 45 mg/200 mg compresse rivestite con film

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

### Harvoni 90 mg/400 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 90 mg di ledipasvir e 400 mg di sofosbuvir.

### Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 157 mg di lattosio (come monoidrato) e 47 microgrammi di giallo tramonto FCF.

### Harvoni 45 mg/200 mg compresse rivestite con film

Ogni compressa rivestita con film contiene 45 mg di ledipasvir e 200 mg di sofosbuvir.

### Eccipienti con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 78 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Compressa rivestita con film.

### Harvoni 90 mg/400 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film, di colore arancione e forma romboidale, con dimensioni approssimative di 19 mm x 10 mm, con la scritta "GSI" impressa su un lato e "7985" sull'altro lato.

### Harvoni 45 mg/200 mg compresse rivestite con film

Compressa rivestita con film, di colore bianco a forma di capsula, con dimensioni approssimative di 14 mm x 7 mm, con la scritta "GSI" impressa su un lato e "HRV" sull'altro lato.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Harvoni è indicato per il trattamento dell'epatite C cronica (chronic hepatitis C, CHC) in pazienti adulti e pediatrici di età pari o superiore a 3 anni (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

Per l'attività specifica per il genotipo del virus dell'epatite C (HCV), vedere paragrafi 4.4 e 5.1.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento con Harvoni deve essere iniziato e monitorato da un medico esperto nella gestione dei pazienti affetti da CHC.

## Posologia

La dose raccomandata di Harvoni negli adulti è 90 mg/400 mg una volta al giorno, da assumersi con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2).

La dose raccomandata di Harvoni nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 3 anni si basa sul peso (come indicato nella Tabella 2) e può essere assunta con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2).

Per i bambini di età pari o superiore a 3 anni con infezione da HCV cronica che hanno difficoltà a deglutire le compresse rivestite con film è disponibile una formulazione di Harvoni granulato. Per ulteriori informazioni fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Harvoni granulato 33,75 mg/150 mg o 45 mg/200 mg.

**Tabella 1: Durata raccomandata del trattamento con Harvoni e uso raccomandato di ribavirina in co-somministrazione per alcuni sottogruppi**

Popolazione di pazienti (inclusi i pazienti con co-infezione da HIV)	Trattamento e durata
<i>Pazienti adulti e pediatrici di età pari o superiore a 3 anni<sup>a</sup> con CHC di genotipo 1, 4, 5 o 6</i>	
Pazienti senza cirrosi	Harvoni per 12 settimane. - Harvoni per 8 settimane può essere preso in considerazione nei pazienti con infezione da genotipo 1 non precedentemente trattati (vedere paragrafo 5.1, studio ION-3).
Pazienti con cirrosi compensata	Harvoni + ribavirina <sup>b,c</sup> per 12 settimane o Harvoni (senza ribavirina) per 24 settimane.  - Harvoni (senza ribavirina) per 12 settimane può essere preso in considerazione per i pazienti giudicati a basso rischio di progressione clinica della malattia e che hanno opzioni successive di ripetizione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).
Pazienti in fase post-trapianto di fegato, senza cirrosi o con cirrosi compensata	Harvoni + ribavirina <sup>b,c</sup> per 12 settimane (vedere paragrafo 5.1). - Harvoni (senza ribavirina) per 12 settimane (in pazienti senza cirrosi) o 24 settimane (in pazienti con cirrosi) può essere preso in considerazione per i pazienti non eleggibili o intolleranti a ribavirina.
Pazienti con cirrosi scompensata, indipendentemente dallo stato del trapianto	Harvoni + ribavirina <sup>d</sup> per 12 settimane (vedere paragrafo 5.1). - Harvoni (senza ribavirina) per 24 settimane può essere preso in considerazione per i pazienti non eleggibili o intolleranti a ribavirina.
<i>Pazienti adulti e pediatrici di età pari o superiore a 3 anni<sup>a</sup> con CHC di genotipo 3</i>	
Pazienti con cirrosi compensata e/o con fallimento della terapia precedente	Harvoni + ribavirina <sup>b</sup> per 24 settimane (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

a Vedere la Tabella 2 per le raccomandazioni relative al dosaggio di Harvoni in base al peso corporeo per i pazienti pediatrici di età pari o superiore a 3 anni.

b Adulti: ribavirina in base al peso corporeo (<75 kg = 1.000 mg e ≥75 kg = 1.200 mg), somministrata per via orale, suddivisa in due dosi, con del cibo.

c Pazienti pediatrici: per le raccomandazioni riguardo al dosaggio di ribavirina, vedere la Tabella 4 sotto riportata.

d Per le raccomandazioni riguardo al dosaggio di ribavirina nei pazienti adulti con cirrosi scompensata, vedere la Tabella 3 sotto.

**Tabella 2: Dosaggio nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 3 anni che assumono Harvoni compresse\***

Peso corporeo (kg)	Dosaggio di Harvoni compresse	Dose giornaliera di ledipasvir/sofosbuvir
≥ 35	una compressa da 90 mg/400 mg una volta al giorno o due compresse da 45 mg/200 mg una volta al giorno	90 mg/400 mg/die
da 17 a <35	una compressa da 45 mg/200 mg una volta al giorno	45 mg/200 mg/die

\* Harvoni è disponibile anche come granulato per l'uso in pazienti pediatrici di età pari o superiore a 3 anni affetti da CHC (vedere paragrafo 5.1). Non è raccomandata la somministrazione delle compresse nei pazienti di peso <17 kg. Per ulteriori informazioni fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Harvoni granulato 33,75 mg/150 mg o 45 mg/200 mg.

**Tabella 3: Guida per il dosaggio di ribavirina quando somministrata con Harvoni in pazienti adulti con cirrosi scompensata**

Paziente	Dose di ribavirina*
Cirrosi in fase pre-trapianto di classe B secondo la classificazione di Child-Pugh-Turcotte (CPT)	1.000 mg al giorno per pazienti <75 kg e 1.200 mg per pazienti di peso ≥75 kg
Cirrosi in fase pre-trapianto di classe C secondo CPT	Dose iniziale di 600 mg che può essere titolata fino a un massimo di 1.000/1.200 mg (1.000 mg per pazienti di peso <75 kg e 1.200 mg per pazienti di peso ≥ 75 kg), se ben tollerata. Se la dose iniziale non è ben tollerata, la dose deve essere ridotta secondo quanto clinicamente indicato in base ai livelli di emoglobina
Cirrosi in fase post-trapianto di classe B o C secondo CPT	

\* Se non è possibile raggiungere una dose più normalizzata di ribavirina (per peso e funzione renale) per motivi di tollerabilità, è necessario prendere in considerazione 24 settimane di Harvoni + ribavirina per ridurre al minimo il rischio di recidiva.

Per gli adulti, quando viene aggiunta ribavirina ad Harvoni, fare riferimento anche al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ribavirina.

In pazienti pediatrici di età pari o superiore a 3 anni, si raccomanda il seguente dosaggio di ribavirina nei casi in cui la ribavirina è divisa in due dosi giornaliere e somministrata con il cibo:

**Tabella 4: Guida per il dosaggio di ribavirina quando somministrata con Harvoni in pazienti pediatrici di età pari o superiore a 3 anni.**

Peso corporeo kg	Dose di ribavirina*
< 47	15 mg/kg/die
47-49	600 mg/die
50-65	800 mg/die
66-74	1000 mg/die
> o = 75	1200 mg/die

\* La dose giornaliera di ribavirina si basa sul peso corporeo e deve essere somministrata oralmente in due dosi divise somministrate con il cibo.

#### *Modifiche della dose di ribavirina in adulti che assumono 1.000-1.200 mg al giorno*

Qualora Harvoni sia usato in associazione con ribavirina e un paziente presenti una reazione avversa grave potenzialmente correlata a ribavirina, la dose di ribavirina deve essere modificata o la somministrazione deve essere interrotta, se necessario, fino a che la reazione avversa non sia regredita o risulti di minore entità. Nella Tabella 5 sono riportate indicazioni sulle modifiche della dose e l'interruzione della somministrazione sulla base della concentrazione di emoglobina e della funzione cardiaca del paziente.

**Tabella 5: Indicazioni sulle modifiche della dose di ribavirina in caso di co-somministrazione con Harvoni negli adulti**

<b>Analisi di laboratorio</b>	<b>Ridurre la dose di ribavirina a 600 mg/die se:</b>	<b>Interrompere la somministrazione di ribavirina se:</b>
Emoglobina nei pazienti senza patologia cardiaca	<10 g/dL	<8,5 g/dL
Emoglobina nei pazienti con patologia cardiaca stabile all'anamnesi	riduzione dell'emoglobina $\geq 2$ g/dL in un qualsiasi periodo di 4 settimane del trattamento	<12 g/dL nonostante 4 settimane a dose ridotta

Una volta interrotta la somministrazione di ribavirina a causa di un'anomalia delle analisi di laboratorio o di una manifestazione clinica, si può tentare di riprendere la somministrazione di ribavirina a 600 mg al giorno e quindi di aumentare la dose a 800 mg al giorno. Non è raccomandato, tuttavia, di aumentare la dose di ribavirina fino al valore originario (1.000 mg-1.200 mg al giorno).

#### *Popolazione pediatrica di età <3 anni*

La sicurezza e l'efficacia di Harvoni in pazienti pediatriche di età <3 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### *Dose dimenticata*

I pazienti devono essere informati che, in caso di vomito entro 5 ore dall'assunzione, devono assumere una nuova compressa. In caso di vomito dopo più di 5 ore dall'assunzione non è necessario prendere alcuna dose aggiuntiva (vedere paragrafo 5.1).

Se viene dimenticata una dose e ciò avviene entro 18 ore dal normale orario di assunzione, i pazienti devono essere informati di assumere la compressa appena possibile; la dose successiva deve poi essere assunta all'orario abituale. Se viene dimenticata una dose e ciò avviene dopo più di 18 ore, i pazienti devono essere informati di attendere e assumere la dose successiva all'orario abituale. I pazienti devono essere informati di non assumere una dose doppia.

#### *Anziani*

Un aggiustamento della dose nei pazienti anziani non è giustificato (vedere paragrafo 5.2).

#### *Compromissione renale*

Nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata non è necessario alcun aggiustamento della dose per Harvoni.

I dati sulla sicurezza in pazienti con severa compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare stimata [*estimated glomerular filtration rate*, eGFR] <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) e nefropatia terminale (*end stage renal disease*, ESRD) che rende necessaria la dialisi, sono limitati. Harvoni può essere utilizzato in questi pazienti senza aggiustamento della dose quando non sono disponibili altre opzioni di trattamento rilevanti (vedere paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2).

#### *Compromissione epatica*

Nei pazienti con compromissione epatica lieve, moderata o severa (classe A, B o C secondo Child-Pugh-Turcotte [CPT]) non è necessario alcun aggiustamento della dose per Harvoni (vedere paragrafo 5.2). La sicurezza e l'efficacia di ledipasvir/sofosbuvir nei pazienti con cirrosi scompensata sono state stabilite (vedere paragrafo 5.1).

#### Modo di somministrazione

Per uso orale.

I pazienti devono essere istruiti a deglutire le compresse intere, con o senza cibo. A causa del gusto amaro, si raccomanda di non masticare o frantumare le compresse rivestite con film (vedere paragrafo 5.2).

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Co-somministrazione con rosuvastatina (vedere paragrafo 4.5).

#### Uso con potenti induttori della P-gp

Medicinali che sono potenti induttori della glicoproteina P (P-gp) nell'intestino (carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifampicina, rifabutina e ivermectina). La somministrazione concomitante riduce in misura significativa le concentrazioni plasmatiche di ledipasvir e sofosbuvir e può determinare una perdita dell'efficacia di Harvoni (vedere paragrafo 4.5).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Harvoni non deve essere somministrato in associazione con altri medicinali contenenti sofosbuvir.

#### Attività specifica per il genotipo

Per quanto riguarda i regimi raccomandati con genotipi HCV diversi, vedere paragrafo 4.2. Per quanto riguarda l'attività virologica e clinica specifica per il genotipo, vedere paragrafo 5.1.

I dati clinici a supporto dell'uso di Harvoni in adulti con infezione da HCV di genotipo 3 sono limitati (vedere paragrafo 5.1). L'efficacia relativa di un regime di 12 settimane costituito da ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina in confronto a un regime di 24 settimane con sofosbuvir + ribavirina non è stata studiata. Una terapia conservativa di 24 settimane è consigliata in tutti i pazienti con genotipo 3 precedentemente trattati e nei pazienti con genotipo 3 naïve al trattamento e affetti da cirrosi (vedere paragrafo 4.2). Nell'infezione con genotipo 3, l'uso di Harvoni (sempre in associazione con ribavirina) deve essere considerato solo per i pazienti considerati ad alto rischio di progressione clinica della malattia e che non dispongono di opzioni alternative di trattamento.

I dati clinici a supporto dell'uso di Harvoni in adulti con infezione da HCV di genotipo 2 e 6 sono limitati (vedere paragrafo 5.1).

#### Bradycardia severa e blocco cardiaco

Casi di bradicardia severa e blocco cardiaco con esito potenzialmente fatale sono stati osservati quando i regimi contenenti sofosbuvir sono usati in associazione con amiodarone. La bradicardia si è generalmente manifestata entro ore o giorni, ma nuovi casi sono stati osservati anche dopo periodi più lunghi, per lo più fino a 2 settimane dopo l'inizio del trattamento per l'HCV.

Nei pazienti trattati con Harvoni amiodarone deve essere usato solo quando le terapie antiaritmiche alternative non sono tollerate o sono controindicate.

Nel caso in cui si consideri necessario l'uso concomitante di amiodarone, si raccomanda il monitoraggio cardiaco dei pazienti in contesto ospedaliero per le prime 48 ore di co-somministrazione; successivamente, il monitoraggio ambulatoriale o l'autovalutazione della frequenza cardiaca devono essere effettuati tutti i giorni per almeno le prime 2 settimane di trattamento.

A causa della lunga emivita di amiodarone, il monitoraggio cardiaco secondo le indicazioni sopra riportate deve essere previsto anche per i pazienti che hanno interrotto il trattamento con amiodarone negli ultimi mesi e devono iniziare il trattamento con Harvoni.

Tutti i pazienti trattati in concomitanza o di recente con amiodarone devono essere avvertiti dei sintomi di bradicardia e blocco cardiaco e avvisati di rivolgersi al medico con urgenza nel caso in cui compaiano.

#### Uso nei pazienti diabetici

I pazienti diabetici possono manifestare un miglioramento nel controllo del glucosio, che potenzialmente può causare ipoglicemia sintomatica, dopo l'inizio del trattamento antivirale ad azione diretta contro il virus dell'epatite C. I livelli di glucosio dei pazienti diabetici che iniziano la terapia antivirale ad azione diretta devono essere attentamente monitorati, in particolare nei primi 3 mesi, e la terapia antidiabetica deve essere modificata qualora necessario. Il medico che ha in cura il paziente diabetico deve essere informato nel momento in cui viene iniziata la terapia antivirale ad azione diretta.

#### Co-infezione HCV/HBV (virus dell'epatite B)

Casi di riattivazione del virus dell'epatite B (HBV), alcuni dei quali fatali, sono stati riportati durante o dopo il trattamento con agenti antivirali ad azione diretta. Il test di accertamento dell'HBV deve essere eseguito in tutti i pazienti prima dell'inizio del trattamento. I pazienti con co-infezione HBV/HCV sono a rischio di riattivazione di HBV e devono quindi essere monitorati e gestiti in accordo alle attuali linee guida cliniche.

#### Trattamento di pazienti con esposizione precedente ad antivirali anti-HCV ad azione diretta

Nei pazienti che non rispondono al trattamento con ledipasvir/sofosbuvir, si osserva, nella maggior parte dei casi, una selezione di mutazioni dell'NS5A associate a resistenza che riducono in misura significativa la suscettibilità a ledipasvir (vedere paragrafo 5.1). Dati limitati indicano che queste mutazioni dell'NS5A non presentano reversione al *follow-up* a lungo termine. Al momento non vi sono dati a supporto dell'efficacia di una ripetizione del trattamento nei pazienti che non hanno risposto a ledipasvir/sofosbuvir con un successivo regime contenente un inibitore dell'NS5A. Parimenti, al momento non vi sono dati a supporto dell'efficacia degli inibitori della proteasi NS3/4A in pazienti che non hanno risposto a una terapia precedente comprendente un inibitore della proteasi NS3/4A. Questi pazienti possono quindi necessitare di un trattamento con altre classi di medicinali per l'eliminazione dell'infezione da HCV. Pertanto, si consideri l'opportunità di un trattamento prolungato per i pazienti con successive opzioni di ripetizione del trattamento incerte.

#### Compromissione renale

I dati sulla sicurezza nei pazienti con severa compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare stimata [*estimated glomerular filtration rate*, eGFR] < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) e con ESRD che richiede emodialisi, sono limitati. Harvoni può essere utilizzato in questi pazienti senza aggiustamento della dose quando non sono disponibili altre opzioni di trattamento rilevanti (vedere paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2). Quando Harvoni è usato in associazione con ribavirina, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ribavirina per i pazienti con clearance della creatinina (CrCl) <50 mL/min (vedere paragrafo 5.2).

#### Adulti con cirrosi scompensata e/o che sono in attesa di trapianto di fegato o sono in fase post-trapianto

L'efficacia di ledipasvir/sofosbuvir nei pazienti con infezione da HCV di genotipo 5 e 6 con cirrosi scompensata e/o in attesa di trapianto di fegato o in fase post-trapianto non è stata studiata. Il trattamento con Harvoni deve essere guidato dalla valutazione dei potenziali benefici e rischi per il singolo paziente.

### Uso con induttori moderati della P-gp

I medicinali che sono induttori moderati della P-gp nell'intestino (ad es. oxcarbazepina) possono ridurre le concentrazioni plasmatiche di ledipasvir e sofosbuvir, con conseguente ridotto effetto terapeutico di Harvoni. La somministrazione congiunta di questi medicinali con Harvoni non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

### Uso con alcuni regimi antiretrovirali per l'HIV

Harvoni ha dimostrato di aumentare l'esposizione a tenofovir, in particolare quando usato insieme a un regime anti-HIV contenente tenofovir disoproxil fumarato e un potenziatore farmacocinetico (ritonavir o cobicistat). La sicurezza di tenofovir disoproxil fumarato in caso di utilizzo di Harvoni con un potenziatore farmacocinetico non è stata stabilita. I potenziali rischi e benefici associati alla co-somministrazione di Harvoni e della compressa combinata a dose fissa contenente elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o tenofovir disoproxil fumarato assunti congiuntamente a un inibitore della proteasi dell'HIV potenziato (ad es. atazanavir o darunavir) devono essere presi in considerazione, specialmente nei pazienti a maggior rischio di disfunzione renale. I pazienti che assumono Harvoni congiuntamente a elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o a tenofovir disoproxil fumarato e un inibitore della proteasi dell'HIV potenziato devono essere monitorati per eventuali reazioni avverse associate a tenofovir. Si rimanda al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di tenofovir disoproxil fumarato, emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato per le raccomandazioni sul monitoraggio renale.

### Uso con inibitori della HMG-CoA reduttasi

La co-somministrazione di Harvoni e inibitori della HMG-CoA reduttasi (statine) può aumentare in misura significativa la concentrazione della statina, con conseguente aumento del rischio di miopatia e rabdomiolisi (vedere paragrafo 4.5).

### Popolazione pediatrica

L'uso di Harvoni non è raccomandato in pazienti pediatrici di età <3 anni perché la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite in tale popolazione.

### Eccipienti

Harvoni contiene il colorante azoico giallo tramonto FCF (E110), che può causare reazioni allergiche. Inoltre, contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Poiché Harvoni contiene ledipasvir e sofosbuvir, qualsiasi interazione identificata con questi singoli principi attivi può verificarsi con Harvoni.

### Potenziale effetto di Harvoni su altri medicinali

Ledipasvir è un inibitore *in vitro* del trasportatore dei farmaci P-gp e della proteina di resistenza del tumore mammario (*breast cancer resistance protein*, BCRP) e può aumentare l'assorbimento intestinale dei substrati di questi trasportatori se somministrati in concomitanza.



### Potenziale effetto di altri medicinali su Harvoni

Ledipasvir e sofosbuvir sono substrati del trasportatore dei farmaci P-gp e della BCRP, al contrario di GS-331007.

I medicinali che sono potenti induttori della P-gp (carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifampicina, rifabutina e iperico) possono ridurre in misura significativa le concentrazioni plasmatiche di ledipasvir e sofosbuvir, con conseguente ridotto effetto terapeutico di ledipasvir/sofosbuvir, e sono quindi controindicati con Harvoni (vedere paragrafo 4.3). I medicinali che sono induttori moderati della P-gp nell'intestino (ad es. oxcarbazepina) possono ridurre le concentrazioni plasmatiche di ledipasvir e sofosbuvir, con conseguente ridotto effetto terapeutico di Harvoni. La somministrazione congiunta di questi medicinali con Harvoni non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). La co-somministrazione con medicinali che inibiscono P-gp e/o BCRP può aumentare le concentrazioni plasmatiche di ledipasvir e sofosbuvir senza che aumenti la concentrazione plasmatica di GS-331007; Harvoni può essere somministrato in associazione con gli inibitori di P-gp e/o BCRP. Non sono attese interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti con ledipasvir/sofosbuvir mediate dagli enzimi CYP450 o UGT1A1.

### Pazienti trattati con antagonisti della vitamina K

Si raccomanda di eseguire un attento monitoraggio del rapporto internazionale normalizzato (International Normalised Ratio, INR), poiché possono verificarsi alterazioni della funzione epatica durante il trattamento con Harvoni.

### Impatto degli antivirali ad azione diretta sui medicinali metabolizzati nel fegato

Le alterazioni della funzione epatica durante la terapia con antivirali ad azione diretta, correlate all'eliminazione del virus dell'HCV, possono influenzare la farmacocinetica dei medicinali che vengono metabolizzati nel fegato (ad es. agenti immunosoppressivi come gli inibitori della calcineurina).

### Interazioni tra Harvoni e altri medicinali

La Tabella 6 riporta un elenco delle interazioni farmacologiche note o potenzialmente clinicamente significative (dove l'intervallo di confidenza [*confidence interval*, CI] al 90% del rapporto della media geometrica dei minimi quadrati [*geometric least-squares mean*, GLSM] è rimasto entro “↔” o è stato superiore “↑” o inferiore “↓” ai limiti di equivalenza prestabiliti). Le interazioni farmacologiche descritte si basano sugli studi condotti con ledipasvir/sofosbuvir o con ledipasvir e sofosbuvir come agenti singoli, oppure costituiscono interazioni farmacologiche previste che possono verificarsi con ledipasvir/sofosbuvir. La tabella non è esaustiva.

**Tabella 6: Interazioni tra Harvoni e altri medicinali**

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Harvoni
<b>MEDICINALI CHE RIDUCONO L'ACIDITÀ</b>		
		La solubilità di ledipasvir diminuisce con l'aumento del pH. Si prevede che i medicinali che aumentano il pH gastrico riducano la concentrazione di ledipasvir.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Harvoni
Antiacidi		
Ad es. idrossido di alluminio o di magnesio; carbonato di calcio	Interazione non studiata. Effetto atteso: ↓ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Aumento del pH gastrico)	Si raccomanda di lasciar trascorrere 4 ore tra la somministrazione dell'antiacido e la somministrazione di Harvoni.
Antagonisti dei recettori H <sub>2</sub>		
Famotidina (dose singola da 40 mg)/ledipasvir (dose singola da 90 mg) <sup>c</sup> /sofosbuvir (dose singola da 400 mg) <sup>c, d</sup>  Famotidina somministrata contemporaneamente a Harvoni <sup>d</sup>  Cimetidina <sup>c</sup> Nizatidina <sup>c</sup> Ranitidina <sup>c</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 del pH gastrico)	Gli antagonisti dei recettori H <sub>2</sub> possono essere somministrati contemporaneamente o a distanza da Harvoni a una dose che non ecceda dosi paragonabili a 40 mg di famotidina due volte al giorno.
Famotidina (dose singola da 40 mg)/ledipasvir (dose singola da 90 mg) <sup>c</sup> /sofosbuvir (dose singola da 400 mg) <sup>c, d</sup>  Famotidina somministrata 12 ore prima di 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 del pH gastrico)	
Inibitori della pompa protonica		
Omeprazolo (20 mg una volta al giorno)/ledipasvir (dose singola da 90 mg) <sup>c</sup> /sofosbuvir (dose singola da 400 mg) <sup>c</sup>  Omeprazolo somministrato contemporaneamente a Harvoni  Lansoprazolo <sup>c</sup> Rabeprazolo <sup>c</sup> Pantoprazolo <sup>c</sup> Esomeprazolo <sup>c</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 del pH gastrico)	Gli inibitori della pompa protonica a dosi paragonabili a 20 mg di omeprazolo possono essere somministrati contemporaneamente a Harvoni. Gli inibitori della pompa protonica non devono essere assunti prima di Harvoni.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Harvoni
<b>ANTIARITMICI</b>		
Amiodarone	Effetto sulle concentrazioni di amiodarone, sofosbuvir e ledipasvir non noto.	La co-somministrazione di amiodarone con un regime contenente sofosbuvir può causare bradicardia severa sintomatica. Utilizzare solo in assenza di terapie alternative. Si raccomanda un attento monitoraggio in caso di somministrazione di questo medicinale in concomitanza con Harvoni (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).
Digossina	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↑ Digossina ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Inibizione della P-gp)	La co-somministrazione di Harvoni con digossina può aumentare la concentrazione di digossina. È necessaria cautela e si raccomanda il monitoraggio della concentrazione terapeutica di digossina qualora questa venga somministrata in associazione con Harvoni.
<b>ANTICOAGULANTI</b>		
Dabigatran etexilato	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↑ Dabigatran ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Inibizione della P-gp)	Si raccomanda il monitoraggio clinico, ricercando segni di sanguinamento e anemia, quando dabigatran etexilato è somministrato in associazione con Harvoni. Un test di coagulazione aiuta a identificare i pazienti a maggior rischio di sanguinamento dovuto a una maggiore esposizione a dabigatran.
Antagonisti della vitamina K	Interazione non studiata.	Si raccomanda di eseguire un attento monitoraggio dell'INR durante il trattamento con tutti gli antagonisti della vitamina K. Tale raccomandazione è motivata dalle alterazioni della funzione epatica durante il trattamento con Harvoni.
<b>ANTICONVULSIVI</b>		
Fenobarbital Fenitoina	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Induzione della P-gp)	Harvoni è controindicato con fenobarbital e fenitoina (vedere paragrafo 4.3).
Carbamazepina	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↓ Ledipasvir  <i>Effetto osservato:</i> Sofosbuvir ↓ C <sub>max</sub> 0,52 (0,43; 0,62) ↓ AUC 0,52 (0,46; 0,59) C <sub>min</sub> (NA)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,04 (0,97; 1,11) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,04) C <sub>min</sub> (NA)  (Induzione della P-gp)	Harvoni è controindicato con carbamazepina (vedere paragrafo 4.3).

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Harvoni
Oxcarbazepina	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Induzione della P-gp)	Si prevede che la co-somministrazione di Harvoni con oxcarbazepina riduca la concentrazione di ledipasvir e sofosbuvir, con conseguente riduzione dell'effetto terapeutico di Harvoni. Tale somministrazione congiunta non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
<b>ANTIMICOBATTERICI</b>		
Rifampicina (600 mg una volta al giorno)/ ledipasvir (dose singola da 90 mg) <sup>d</sup>	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> Rifampicina ↔ C <sub>max</sub> ↔ AUC ↔ C <sub>min</sub>  <i>Effetto osservato:</i> Ledipasvir ↓ C <sub>max</sub> 0,65 (0,56; 0,76) ↓ AUC 0,41 (0,36; 0,48)  (Induzione della P-gp)	Harvoni è controindicato con rifampicina (vedere paragrafo 4.3).
Rifampicina (600 mg una volta al giorno)/ sofosbuvir (dose singola da 400 mg) <sup>d</sup>	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> Rifampicina ↔ C <sub>max</sub> ↔ AUC ↔ C <sub>min</sub>  <i>Effetto osservato:</i> Sofosbuvir ↓ C <sub>max</sub> 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03)  (Induzione della P-gp)	
Rifabutina	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↓ Ledipasvir  <i>Effetto osservato:</i> Sofosbuvir ↓ C <sub>max</sub> 0,64 (0,53; 0,77) ↓ AUC 0,76 (0,63; 0,91) C <sub>min</sub> (NA)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,15 (1,03; 1,27) ↔ AUC 1,03 (0,95; 1,12) C <sub>min</sub> (NA)  (Induzione della P-gp)	Harvoni è controindicato con rifabutina (vedere paragrafo 4.3).

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Harvoni
Rifapentina	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Induzione della P-gp)	Si prevede che la co-somministrazione di Harvoni con rifapentina riduca la concentrazione di ledipasvir e sofosbuvir, con conseguente riduzione dell'effetto terapeutico di Harvoni. Tale co-somministrazione non è raccomandata.
<b>SEDATIVI/IPNOTICI</b>		
Midazolam (dose singola da 2,5 mg)/ ledipasvir (dose singola da 90 mg)	<i>Effetto osservato:</i> Midazolam ↔ C <sub>max</sub> 1,07 (1,00; 1,14) ↔ AUC 0,99 (0,95; 1,04) (Inibizione di CYP3A)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per Harvoni o midazolam.
Ledipasvir (90 mg una volta al giorno)	Midazolam ↔ C <sub>max</sub> 0,95 (0,87; 1,04) ↔ AUC 0,89 (0,84; 0,95) (Induzione di CYP3A)	
	<i>Effetto atteso:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	
<b>ANTIVIRALI ANTI-HIV: INIBITORI DELLA TRASCRITTASI INVERSA</b>		
Efavirenz/ emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato (600 mg/ 200 mg/ 300 mg/ una volta al giorno)/ ledipasvir (90 mg una volta al giorno) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg una volta al giorno) <sup>c, d</sup>	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)  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)  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)  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)  Sofosbuvir ↔ C <sub>max</sub> 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,94 (0,81; 1,10)  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)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per Harvoni o efavirenz/ emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Harvoni
Emtricitabina/ rilpivirina/ tenofovir disoproxil fumarato (200 mg/ 25 mg/ 300 mg una volta al giorno)/ ledipasvir (90 mg una volta al giorno) <sup>c/</sup> sofosbuvir (400 mg una volta al giorno) <sup>c, d</sup>	<p>Emtricitabina</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,02 (0,98; 1,06)</p> <p>↔ AUC 1,05 (1,02; 1,08)</p> <p>↔ C<sub>min</sub> 1,06 (0,97; 1,15)</p> <p>Rilpivirina</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,88; 1,07)</p> <p>↔ AUC 1,02 (0,94; 1,11)</p> <p>↔ C<sub>min</sub> 1,12 (1,03; 1,21)</p> <p>Tenofovir</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,32 (1,25; 1,39)</p> <p>↑ AUC 1,40 (1,31; 1,50)</p> <p>↑ C<sub>min</sub> 1,91 (1,74; 2,10)</p> <p>Ledipasvir</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,01 (0,95; 1,07)</p> <p>↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15)</p> <p>↔ C<sub>min</sub> 1,16 (1,08; 1,25)</p> <p>Sofosbuvir</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,05 (0,93; 1,20)</p> <p>↔ AUC 1,10 (1,01; 1,21)</p> <p>GS-331007</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,06 (1,01; 1,11)</p> <p>↔ AUC 1,15 (1,11; 1,19)</p> <p>↔ C<sub>min</sub> 1,18 (1,13; 1,24)</p>	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per Harvoni o emtricitabina/ rilpivirina/ tenofovir disoproxil fumarato.
Abacavir/ lamivudina (600 mg/ 300 mg una volta al giorno)/ ledipasvir (90 mg una volta al giorno) <sup>c/</sup> sofosbuvir (400 mg una volta al giorno) <sup>c, d</sup>	<p>Abacavir</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 0,92 (0,87; 0,97)</p> <p>↔ AUC 0,90 (0,85; 0,94)</p> <p>Lamivudina</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 0,93 (0,87; 1,00)</p> <p>↔ AUC 0,94 (0,90; 0,98)</p> <p>↔ C<sub>min</sub> 1,12 (1,05; 1,20)</p> <p>Ledipasvir</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,10 (1,01; 1,19)</p> <p>↔ AUC 1,18 (1,10; 1,28)</p> <p>↔ C<sub>min</sub> 1,26 (1,17; 1,36)</p> <p>Sofosbuvir</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,08 (0,85; 1,35)</p> <p>↔ AUC 1,21 (1,09; 1,35)</p> <p>GS-331007</p> <p>↔ C<sub>max</sub> 1,00 (0,94; 1,07)</p> <p>↔ AUC 1,05 (1,01; 1,09)</p> <p>↔ C<sub>min</sub> 1,08 (1,01; 1,14)</p>	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per Harvoni o abacavir/ lamivudina.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Harvoni
<b>ANTIVIRALI ANTI-HIV: INIBITORI DELLE PROTEASI DELL'HIV</b>		
Atazanavir potenziato con ritonavir (300 mg/ 100 mg una volta al giorno)/ ledipasvir (90 mg una volta al giorno) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg una volta al giorno) <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>Non è necessario alcun aggiustamento della dose per Harvoni o atazanavir (potenziato con ritonavir).</p> <p>Per l'associazione di tenofovir/emtricitabina + atazanavir/ritonavir, vedere in basso.</p>
<p>Atazanavir potenziato con ritonavir (300 mg/ 100 mg una volta al giorno) + emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato (200 mg/ 300 mg una volta al giorno/ ledipasvir (90 mg una volta al giorno)<sup>c</sup>/ sofosbuvir (400 mg una volta al giorno)<sup>c, d</sup></p> <p>Somministrati contemporaneamente<sup>f</sup></p>	<p>Atazanavir ↔ C<sub>max</sub> 1,07 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,27 (1,18; 1,37) ↑ C<sub>min</sub> 1,63 (1,45; 1,84)</p> <p>Ritonavir ↔ C<sub>max</sub> 0,86 (0,79; 0,93) ↔ AUC 0,97 (0,89; 1,05) ↑ C<sub>min</sub> 1,45 (1,27; 1,64)</p> <p>Emtricitabina ↔ C<sub>max</sub> 0,98 (0,94; 1,02) ↔ AUC 1,00 (0,97; 1,04) ↔ C<sub>min</sub> 1,04 (0,96; 1,12)</p> <p>Tenofovir ↑ C<sub>max</sub> 1,47 (1,37; 1,58) ↔ AUC 1,35 (1,29; 1,42) ↑ C<sub>min</sub> 1,47 (1,38; 1,57)</p> <p>Ledipasvir ↑ C<sub>max</sub> 1,68 (1,54; 1,84) ↑ AUC 1,96 (1,74; 2,21) ↑ C<sub>min</sub> 2,18 (1,91; 2,50)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C<sub>max</sub> 1,01 (0,88; 1,15) ↔ AUC 1,11 (1,02; 1,21)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,17 (1,12; 1,23) ↔ AUC 1,31 (1,25; 1,36) ↑ C<sub>min</sub> 1,42 (1,34; 1,49)</p>	<p>Quando somministrato con tenofovir disoproxil fumarato utilizzato congiuntamente ad atazanavir/ritonavir, Harvoni ha aumentato la concentrazione di tenofovir.</p> <p>La sicurezza di tenofovir disoproxil fumarato in caso di utilizzo di Harvoni con un potenziatore farmacocinetico (ad es. ritonavir o cobicistat) non è stata stabilita.</p> <p>L'associazione deve essere utilizzata con cautela, con un frequente monitoraggio renale, se non sono disponibili alternative (vedere paragrafo 4.4).</p> <p>Anche le concentrazioni di atazanavir sono aumentate ed esiste il rischio di un aumento dei livelli di bilirubina/ittero. Il rischio è ancora maggiore se ribavirina è utilizzata come parte del trattamento anti-HCV.</p>

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Harvoni
Darunavir potenziato con ritonavir (800 mg/ 100 mg una volta al giorno)/ ledipasvir (90 mg una volta al giorno) <sup>d</sup>	Darunavir ↔ C <sub>max</sub> 1,02 (0,88; 1,19) ↔ AUC 0,96 (0,84; 1,11) ↔ C <sub>min</sub> 0,97 (0,86; 1,10)  Ledipasvir ↑ C <sub>max</sub> 1,45 (1,34; 1,56) ↑ AUC 1,39 (1,28; 1,49) ↑ C <sub>min</sub> 1,39 (1,29; 1,51)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per Harvoni o darunavir (potenziato con ritonavir).  Per l'associazione di tenofovir/emtricitabina + darunavir/ritonavir, vedere in basso.
Darunavir potenziato con ritonavir (800 mg/ 100 mg una volta al giorno)/ sofosbuvir (400 mg una volta al giorno)	Darunavir ↔ C <sub>max</sub> 0,97 (0,94; 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00) ↔ C <sub>min</sub> 0,86 (0,78; 0,96)  Sofosbuvir ↑ C <sub>max</sub> 1,45 (1,10; 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 0,97 (0,90; 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30)	
Darunavir potenziato con ritonavir (800 mg/ 100 mg una volta al giorno) + emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato (200 mg/ 300 mg una volta al giorno/ ledipasvir (90 mg una volta al giorno) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg una volta al giorno) <sup>c, d</sup>  Somministrati contemporaneamente <sup>f</sup>	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)  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)  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)  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)  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)  Sofosbuvir ↓ C <sub>max</sub> 0,63 (0,52; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,65; 0,82)  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)	Quando somministrato con darunavir/ritonavir utilizzato congiuntamente a tenofovir disoproxil fumarato, Harvoni ha aumentato la concentrazione di tenofovir.  La sicurezza di tenofovir disoproxil fumarato in caso di utilizzo di Harvoni con un potenziatore farmacocinetico (ad es. ritonavir o cobicistat) non è stata stabilita.  L'associazione deve essere utilizzata con cautela, con un frequente monitoraggio renale, se non sono disponibili alternative (vedere paragrafo 4.4).



Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Harvoni
Lopinavir potenziato con ritonavir + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato	<p>Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↑ Lopinavir ↑ Ritonavir</p> <p>↔ Emtricitabina ↑ Tenofovir</p> <p>↑ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p>	<p>Quando somministrato con lopinavir/ritonavir utilizzato congiuntamente a tenofovir disoproxil fumarato, si prevede che Harvoni aumenti la concentrazione di tenofovir.</p> <p>La sicurezza di tenofovir disoproxil fumarato in caso di utilizzo di Harvoni con un potenziatore farmacocinetico (ad es. ritonavir o cobicistat) non è stata stabilita.</p> <p>L'associazione deve essere utilizzata con cautela, con un frequente monitoraggio renale, se non sono disponibili alternative (vedere paragrafo 4.4).</p>
Tipranavir potenziato con ritonavir	<p>Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p> <p>(Induzione della P-gp)</p>	<p>Si prevede che la co-somministrazione di Harvoni con tipranavir (potenziato con ritonavir) riduca la concentrazione di ledipasvir, con conseguente riduzione dell'effetto terapeutico di Harvoni. La co-somministrazione non è raccomandata.</p>
<b>ANTIVIRALI ANTI-HIV: INIBITORI DELL'INTEGRASI</b>		
Raltegravir (400 mg due volte al giorno)/ ledipasvir (90 mg una volta al giorno) <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>	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per Harvoni o raltegravir.
Raltegravir (400 mg due volte al giorno)/ sofosbuvir (400 mg una volta al giorno) <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>	

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Harvoni
Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato (150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg una volta al giorno)/ ledipasvir (90 mg una volta al giorno) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg una volta al giorno) <sup>c</sup>	<p>Interazione non studiata.</p> <p><i>Effetto atteso:</i></p> <p>↔ Emtricitabina ↑ Tenofovir</p> <p><i>Effetto osservato:</i></p> <p>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>Cobicistat ↔ 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 somministrato con elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato, si prevede che Harvoni aumenti la concentrazione di tenofovir.</p> <p>La sicurezza di tenofovir disoproxil fumarato in caso di utilizzo di Harvoni con un potenziatore farmacocinetico (ad es. ritonavir o cobicistat) non è stata stabilita.</p> <p>L'associazione deve essere utilizzata con cautela, con un frequente monitoraggio renale, se non sono disponibili alternative (vedere paragrafo 4.4).</p>
Dolutegravir	<p>Interazione non studiata.</p> <p><i>Effetto atteso:</i></p> <p>↔ Dolutegravir ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p>	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
<b>INTEGRATORI VEGETALI</b>		
Iperico	<p>Interazione non studiata.</p> <p><i>Effetto atteso:</i></p> <p>↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p> <p>(Induzione della P-gp)</p>	Harvoni è controindicato con iperico (vedere paragrafo 4.3).
<b>INIBITORI DELLA HMG-CoA REDUTTASI</b>		
Rosuvastatina <sup>g</sup>	<p>↑ Rosuvastatina</p> <p>(Inibizione dei trasportatori dei farmaci OATP e BCRP)</p>	<p>La co-somministrazione di Harvoni con rosuvastatina può aumentare in misura significativa la concentrazione di rosuvastatina (aumento di diverse volte dell'AUC), con conseguente aumento del rischio di miopatia, rabdomiolisi inclusa. Harvoni è controindicato con rosuvastatina (vedere paragrafo 4.3).</p>

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Harvoni
Pravastatina <sup>g</sup>	↑ Pravastatina	La co-somministrazione di Harvoni con pravastatina può aumentare in misura significativa la concentrazione di pravastatina, con conseguente aumento del rischio di miopatia. In questi pazienti è raccomandato un controllo clinico e biochimico e può essere necessario un aggiustamento della dose (vedere paragrafo 4.4).
Altre statine	<i>Effetto atteso:</i> ↑ Statine	Non possono essere escluse interazioni con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi. In caso di co-somministrazione con Harvoni deve essere presa in considerazione una riduzione della dose delle statine e le reazioni avverse delle statine devono essere monitorate con attenzione (vedere paragrafo 4.4).
<b>ANALGESICI NARCOTICI</b>		
Metadone	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↔ Ledipasvir	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per Harvoni o metadone.
Metadone (terapia di mantenimento con metadone [30-130 mg/die])/ sofosbuvir (400 mg una volta al giorno) <sup>d</sup>	R-metadone ↔ 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-metadone ↔ 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>IMMUNOSOPPRESSIVI</b>		
Ciclosporina <sup>g</sup>	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↑ Ledipasvir ↔ Ciclosporina	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per Harvoni o ciclosporina all’inizio della co-somministrazione. Successivamente, può essere richiesto un attento monitoraggio e possibili aggiustamenti della dose di ciclosporina.
Ciclosporina (dose singola da 600 mg)/ sofosbuvir (dose singola da 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)	
Tacrolimus	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↔ Ledipasvir	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per Harvoni o tacrolimus all’inizio della co-somministrazione. Successivamente, può essere

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Harvoni
Tacrolimus (dose singola da 5 mg)/sofosbuvir (dose singola da 400 mg) <sup>h</sup>	Tacrolimus ↓ 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)	richiesto un attento monitoraggio e possibili aggiustamenti della dose di tacrolimus.
<b>CONTRACCETTIVI ORALI</b>		
Norgestimato/ etinil estradiolo (norgestimato 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinil estradiolo 0,025 mg)/ ledipasvir (90 mg una volta al giorno) <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)  Etinil estradiolo ↑ 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)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i contraccettivi orali.
Norgestimato/ etinil estradiolo (norgestimato 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinil estradiolo 0,025 mg)/ sofosbuvir (400 mg una volta al giorno) <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)  Etinil estradiolo ↔ 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 Rapporto medio (90% CI) della farmacocinetica dei farmaci co-somministrati con uno o entrambi i medicinali sperimentali. Nessun effetto = 1,00.

b Tutti gli studi di interazione sono stati condotti in volontari sani.

c Somministrato come Harvoni.

d Assenza di interazione farmacocinetica nell'intervallo 70-143%.

e Si tratta di medicinali compresi in una classe in cui si possono prevedere interazioni simili.

f La somministrazione sfalsata (a distanza di 12 ore) di atazanavir/ritonavir + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o darunavir/ritonavir + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato e Harvoni ha fornito risultati simili.

g Questo studio è stato condotto in presenza di altri due antivirali ad azione diretta.

h Limite di bioequivalenza/equivalenza all'80-125%.

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Donne in età fertile/contraccezione negli uomini e nelle donne

Quando Harvoni è utilizzato in associazione con ribavirina, deve essere usata estrema cautela per evitare una gravidanza nelle pazienti di sesso femminile e nelle partner dei pazienti di sesso maschile.

Sono stati dimostrati significativi effetti teratogeni e/o embriocidi in tutte le specie animali esposte a ribavirina. Le donne in età fertile o i loro partner di sesso maschile devono usare una misura contraccettiva efficace durante il trattamento e per il periodo successivo al termine del trattamento, come raccomandato nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ribavirina. Per ulteriori informazioni fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ribavirina.

### Gravidanza

I dati relativi all'uso di ledipasvir, sofosbuvir o Harvoni in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato (meno di 300 gravidanze esposte).

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti di tossicità riproduttiva. Con ledipasvir o sofosbuvir non sono stati osservati effetti significativi sullo sviluppo fetale nel ratto e nel coniglio. Non è stato tuttavia possibile stimare con precisione i margini di esposizione raggiunti per sofosbuvir nel ratto rispetto all'esposizione negli esseri umani alla dose clinica raccomandata (vedere paragrafo 5.3).

A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Harvoni durante la gravidanza.

### Allattamento

Non è noto se ledipasvir o sofosbuvir e i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno.

Dati farmacocinetici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di ledipasvir e dei metaboliti di sofosbuvir nel latte (vedere paragrafo 5.3).

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Pertanto, Harvoni non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

### Fertilità

Non sono disponibili dati sull'effetto di Harvoni sulla fertilità negli esseri umani. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi di ledipasvir o sofosbuvir sulla fertilità.

In caso di co-somministrazione di ribavirina con Harvoni, si applicano le controindicazioni relative all'uso di ribavirina durante la gravidanza e l'allattamento (vedere anche il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ribavirina).

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Harvoni (somministrato da solo o in associazione con ribavirina) non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, i pazienti devono essere avvertiti che l'affaticamento è stato più comune nei pazienti trattati con ledipasvir/sofosbuvir che in quelli trattati con placebo.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riassunto del profilo di sicurezza negli adulti

La valutazione della sicurezza di Harvoni si basa principalmente sui dati raggruppati di studi clinici di fase 3 senza un controllo, condotti su 1952 pazienti che hanno ricevuto Harvoni per 8, 12 o 24 settimane (inclusi 872 pazienti che hanno ricevuto Harvoni in associazione a ribavirina).

La percentuale di pazienti che hanno interrotto definitivamente il trattamento a causa di eventi avversi è stata di 0%, <1% e 1% per i pazienti che hanno ricevuto ledipasvir/sofosbuvir rispettivamente per 8, 12 e 24 settimane e di <1%, 0% e 2% per i pazienti che hanno ricevuto la terapia di associazione con ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina rispettivamente per 8, 12 e 24 settimane.

Negli studi clinici, affaticamento e cefalea sono stati più comuni nei pazienti trattati con ledipasvir/sofosbuvir che in quelli trattati con placebo. Quando ledipasvir/sofosbuvir è stato studiato in associazione con ribavirina, le reazioni avverse al farmaco più frequenti nei confronti della terapia di associazione ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina sono state compatibili con il profilo di sicurezza noto per ribavirina, senza che la frequenza o la severità delle reazioni avverse al farmaco previste fossero aumentate.

#### Elenco in forma tabellare delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse al farmaco sono state riscontrate con Harvoni (Tabella 7). Le reazioni avverse sono elencate di seguito per sistemi e organi e in base alla frequenza. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) o molto raro ( $< 1/10.000$ ).

**Tabella 7: Reazioni avverse al farmaco riscontrate con Harvoni**

Frequenza	Reazione avversa al farmaco
<i>Patologie del sistema nervoso:</i>	
Molto comune	cefalea
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:</i>	
Comune	eruzione cutanea
Non nota	angioedema
<i>Patologie sistemiche:</i>	
Molto comune	affaticamento

#### Adulti con cirrosi scompensata e/o che sono in attesa di trapianto di fegato o sono in fase post-trapianto

Il profilo di sicurezza di ledipasvir/sofosbuvir con ribavirina per 12 o 24 settimane in adulti con epatopatia scompensata e/o in fase post-trapianto di fegato è stato determinato in due studi in aperto (SOLAR-1 e SOLAR-2). Non sono state osservate nuove reazioni avverse al farmaco nei pazienti con cirrosi scompensata e/o in fase post-trapianto di fegato che ricevevano ledipasvir/sofosbuvir con ribavirina. Benché gli eventi avversi, tra cui eventi avversi gravi, si fossero manifestati più frequentemente in questo studio rispetto agli studi che escludevano i pazienti scompensati e/o in fase post-trapianto di fegato, gli eventi avversi osservati erano quelli attesi come sequele cliniche dell'epatopatia avanzata e/o del trapianto o erano compatibili con il profilo di sicurezza noto di ribavirina (vedere paragrafo 5.1 per i dati dettagliati su questo studio).

Riduzioni dell'emoglobina fino a  $< 10$  g/dL e  $< 8,5$  g/dL durante il trattamento sono state osservate, rispettivamente, nel 39% e nel 13% dei pazienti trattati con ledipasvir/sofosbuvir con ribavirina. La somministrazione di ribavirina è stata interrotta nel 15% dei pazienti.

Gli agenti immunosoppressivi sono stati modificati nel 7% dei pazienti sottoposti a trapianto di fegato.

#### Pazienti con compromissione renale

In uno studio in aperto (studio 0154), ledipasvir/sofosbuvir è stato somministrato per 12 settimane a 18 pazienti con CHC di genotipo 1 e con compromissione renale severa. In questa limitata serie di dati sulla sicurezza clinica, il tasso di eventi avversi non era chiaramente elevato rispetto a quello previsto nei pazienti con compromissione renale severa.

La sicurezza di Harvoni è stata valutata in uno studio non controllato di 12 settimane includendo 95 pazienti con ESRD che richiedeva dialisi (studio 4063). In tale contesto, l'esposizione al metabolita di sofosbuvir GS-331007 è aumentata di 20 volte, superando i livelli ai quali sono state osservate reazioni avverse negli studi preclinici. In questa limitata serie di dati sulla sicurezza clinica, il tasso di

eventi avversi e di decessi non era chiaramente elevato rispetto a quello previsto nei pazienti con ESRD.

### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Harvoni nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 3 anni sono basate sui dati derivanti da uno studio clinico di fase 2 in aperto (Studio 1116) che ha arruolato 226 pazienti trattati con ledipasvir/sofosbuvir per 12 o 24 settimane o con ledipasvir/sofosbuvir più ribavirina per 24 settimane. Le reazioni avverse osservate sono risultate coerenti con quelle osservate negli studi clinici di ledipasvir/sofosbuvir negli adulti (vedere Tabella 7).

### Descrizione di reazioni avverse selezionate

#### *Aritmie cardiache*

Casi di bradicardia severa e blocco cardiaco sono stati osservati quando Harvoni è usato con amiodarone e/o altri medicinali che riducono la frequenza cardiaca (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

#### *Patologie della cute*

Frequenza non nota: sindrome di Stevens-Johnson

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V**.

## **4.9 Sovradosaggio**

Le più alte dosi documentate di ledipasvir e sofosbuvir sono state, rispettivamente, 120 mg due volte al giorno per 10 giorni e una singola dose di 1.200 mg. In questi studi condotti su volontari sani non sono state osservate reazioni avverse a tali livelli di dose e le reazioni avverse sono state simili per frequenza e severità a quelle segnalate nei gruppi trattati con placebo. Gli effetti di dosi superiori non sono noti.

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio di Harvoni. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere monitorato in merito ai segni di tossicità. Il trattamento del sovradosaggio di Harvoni consiste in misure generali di supporto, incluso il monitoraggio dei segni vitali e l'osservazione delle condizioni cliniche del paziente. È improbabile che l'emodialisi consenta di rimuovere una quantità significativa di ledipasvir, perché ledipasvir è altamente legato alle proteine plasmatiche. Tramite emodialisi è possibile rimuovere con successo il principale metabolita circolante di sofosbuvir, GS-331007, con una percentuale di estrazione del 53%.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antivirali ad azione diretta, codice ATC: J05AP51

#### Meccanismo d'azione

Ledipasvir è un inibitore dell'HCV diretto contro la proteina HCV NS5A, che è essenziale sia per la replicazione dell'RNA, sia per l'assemblaggio dei virioni HCV. Attualmente non è possibile confermare con metodi biochimici l'inibizione dell'NS5A da parte di ledipasvir, dal momento che NS5A non possiede alcuna funzione enzimatica. Gli studi *in vitro* di selezione della resistenza e di resistenza crociata indicano che, come modo d'azione, ledipasvir è diretto contro NS5A.

Sofosbuvir è un inibitore pan-genotipico dell'RNA polimerasi NS5B RNA-dipendente dell'HCV, che è essenziale per la replicazione virale. Sofosbuvir è un profarmaco nucleotidico soggetto a metabolismo intracellulare, che dà origine all'analogo uridinico trifosfato (GS-461203) farmacologicamente attivo, il quale può essere incorporato nell'HCV RNA dalla polimerasi NS5B e fungere da terminatore di catena. GS-461203 (il metabolita attivo di sofosbuvir) non è né un inibitore delle DNA e RNA polimerasi umane, né un inibitore della RNA polimerasi mitocondriale.

#### Attività antivirale

I valori di EC<sub>50</sub> di ledipasvir e sofosbuvir nei confronti di repliconi interi o chimerici codificanti sequenze NS5A e NS5B di isolati clinici sono riportati in dettaglio nella Tabella 8. La presenza di un 40% di siero umano non ha avuto alcun effetto sull'attività anti-HCV di sofosbuvir, ma ha ridotto di 12 volte l'attività anti-HCV di ledipasvir nei confronti di repliconi HCV di genotipo 1a.

**Tabella 8: Attività di ledipasvir e sofosbuvir nei confronti di repliconi chimerici**

Genotipo dei repliconi	Attività di ledipasvir (EC <sub>50</sub> , nM)		Attività di sofosbuvir (EC <sub>50</sub> , nM)	
	Repliconi stabili	Repliconi transienti NS5A Mediana (intervallo) <sup>a</sup>	Repliconi stabili	Repliconi transienti NS5B Mediana (intervallo) <sup>a</sup>
Genotipo 1a	0,031	0,018 (0,009-0,085)	40	62 (29-128)
Genotipo 1b	0,004	0,006 (0,004-0,007)	110	102 (45-170)
Genotipo 2a	21-249	-	50	29 (14-81)
Genotipo 2b	16-530 <sup>b</sup>	-	15 <sup>b</sup>	-
Genotipo 3a	168	-	50	81 (24-181)
Genotipo 4a	0,39	-	40	-
Genotipo 4d	0,60	-	-	-
Genotipo 5a	0,15 <sup>b</sup>	-	15 <sup>b</sup>	-
Genotipo 6a	1,1 <sup>b</sup>	-	14 <sup>b</sup>	-
Genotipo 6e	264 <sup>b</sup>	-	-	-

a. Repliconi transienti portatori di NS5A o NS5B da isolati di pazienti.

b. I repliconi chimerici portatori di geni NS5A dei genotipi 2b, 5a, 6a e 6e sono stati utilizzati per l'analisi di ledipasvir mentre i repliconi chimerici portatori di geni NS5B dei genotipi 2b, 5a o 6a sono stati utilizzati per l'analisi di sofosbuvir.

#### Resistenza

##### *In colture cellulari*

Repliconi HCV con suscettibilità ridotta a ledipasvir sono stati selezionati in colture cellulari per i genotipi 1a e 1b. La ridotta suscettibilità a ledipasvir è stata associata alla sostituzione primaria Y93H dell'NS5A in entrambi i genotipi 1a e 1b. Inoltre, in repliconi di genotipo 1a è insorta una sostituzione Q30E. La mutagenesi sito-specifica di NS5A RAV ha evidenziato che le sostituzioni che conferiscono una variazione > 100 e ≤1.000 volte della suscettibilità a ledipasvir sono Q30H/R, L31I/M/V, P32L e Y93T nel genotipo 1a e P58D e Y93S nel genotipo 1b e che le sostituzioni che conferiscono una variazione > 1.000 volte sono M28A/G, Q30E/G/K, H58D, Y93C/H/N/S nel genotipo 1a e A92K e Y93H nel genotipo 1b.

Repliconi HCV con suscettibilità ridotta a sofosbuvir sono stati selezionati in colture cellulari per diversi genotipi, tra cui 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a e 6a. La ridotta suscettibilità a sofosbuvir è stata associata alla sostituzione primaria S282T dell'NS5B in tutti i genotipi dei repliconi analizzati. La mutagenesi sito-specifica della sostituzione S282T nei repliconi di 8 genotipi ha conferito una suscettibilità ridotta di 2-18 volte a sofosbuvir e ha ridotto dell'89-99% la capacità di replicazione virale in confronto al *wild-type* corrispondente.

##### *In studi clinici – Adulti – Genotipo 1*

In un'analisi a dati raggruppati di pazienti che hanno ricevuto ledipasvir/sofosbuvir in studi di fase 3 (ION-3, ION-1 e ION-2), 37 pazienti (29 con genotipo 1a e 8 con genotipo 1b) sono stati idonei



all'analisi della resistenza a causa di un fallimento virologico o dell'interruzione precoce del farmaco sperimentale e in quanto presentavano livelli di HCV RNA > 1.000 UI/mL. Dati di sequenziamento massivo (*deep sequencing*) (valore soglia del test pari all'1%) post-basale dell'NS5A e dell'NS5B sono stati disponibili, rispettivamente, per 37/37 e 36/37 pazienti.

Varianti dell'NS5A associate a resistenza (*resistance-associated variants*, RAV) sono state osservate in isolati post-basale di 29/37 pazienti (22/29 con genotipo 1a e 7/8 con genotipo 1b) che non hanno ottenuto una risposta virologica sostenuta (*sustained virologic response*, SVR). Dei 29 pazienti con genotipo 1a idonei all'analisi della resistenza, 22/29 (76%) presentavano una o più RAV dell'NS5A alle posizioni K24, M28, Q30, L31, S38 e Y93 al momento del fallimento virologico, mentre nei rimanenti 7/29 pazienti non è stata riscontrata alcuna RAV dell'NS5A al momento del fallimento virologico. Le varianti più comuni sono state Q30R, Y93H e L31M. Degli 8 pazienti con genotipo 1b idonei all'analisi della resistenza, 7/8 (88%) presentavano una o più RAV dell'NS5A alle posizioni L31 e Y93 al momento del fallimento virologico, mentre in 1/8 pazienti non è stata riscontrata alcuna RAV dell'NS5A al momento del fallimento virologico. La variante più comune è stata Y93H. Tra gli 8 pazienti che non presentavano alcuna RAV dell'NS5A al momento del fallimento virologico, 7 pazienti ricevevano 8 settimane di trattamento (n = 3 con ledipasvir/sofosbuvir; n = 4 con ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina) e 1 paziente riceveva ledipasvir/sofosbuvir per 12 settimane. Nelle analisi di fenotipo, gli isolati post-basale dei pazienti che presentavano RAV dell'NS5A al momento del fallimento virologico mostravano una suscettibilità ridotta da 20 fino ad almeno 243 volte (la dose più elevata testata) a ledipasvir. La mutagenesi sito-specifica della sostituzione Y93H in entrambi i genotipi 1a e 1b e le sostituzioni Q30R e L31M nel genotipo 1a hanno conferito una suscettibilità notevolmente ridotta a ledipasvir (variazione di EC<sub>50</sub> compresa tra 544 e 1.677 volte).

Tra i pazienti in fase post-trapianto con epatopatia compensata o pazienti con epatopatia scompensata in fase pre- o post-trapianto (studi SOLAR-1 e SOLAR-2), la recidiva era associata al rilevamento di una o più delle seguenti RAV dell'NS5A: K24R, M28T, Q30R/H/K, L31V, H58D e Y93H/C in 12/14 pazienti con genotipo 1a, e L31M, Y93H/N in 6/6 pazienti con genotipo 1b.

Una sostituzione E237G dell'NS5B è stata rilevata in 3 pazienti (1 soggetto con genotipo 1b e 2 soggetti con genotipo 1a) negli studi di fase 3 (ION-3, ION-1 e ION-2) e in 3 pazienti con infezione di genotipo 1a negli studi SOLAR-1 e SOLAR-2 al momento della recidiva. La sostituzione E237G ha mostrato una riduzione di 1,3 volte della suscettibilità a sofosbuvir nell'analisi dei repliconi di genotipo 1a. La significatività clinica di tale sostituzione non è attualmente nota.

La sostituzione S282T dell'NS5B associata a resistenza a sofosbuvir non è stata rilevata in alcun isolato di soggetti con fallimento virologico negli studi di fase 3. Tuttavia, la sostituzione S282T dell'NS5B in associazione con le sostituzioni L31M, Y93H e Q30L in NS5A è stata rilevata in un paziente al momento del fallimento virologico dopo 8 settimane di trattamento con ledipasvir/sofosbuvir in uno studio di fase 2 (LONESTAR). Questo paziente è stato successivamente ritrattato con ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina per 24 settimane e ha ottenuto una SVR dopo il ritrattamento.

Nello studio SIRIUS (vedere "Efficacia e sicurezza clinica" in basso), 5 pazienti con infezione da genotipo 1 hanno presentato recidive dopo il trattamento con ledipasvir/sofosbuvir con o senza ribavirina. RAV dell'NS5A sono state osservate al momento della recidiva in 5/5 pazienti (per il genotipo 1a: Q30R/H + L31M/V [n = 1] e Q30R [n = 1]; per il genotipo 1b: Y93H [n = 3]).

#### *In studi clinici – Adulti – Genotipo 2, 3, 4, 5 e 6*

RAV dell'NS5A: nessun paziente con infezione da genotipo 2 ha presentato recidive durante lo studio clinico e quindi non esistono dati relativi alle RAV dell'NS5A al momento del fallimento virologico.

Nei pazienti con infezione da genotipo 3 che hanno presentato un fallimento virologico non è stata generalmente rilevata la comparsa di RAV dell'NS5A (incluso l'aumento di RAV presenti al basale) al momento del fallimento virologico (n = 17).

Sono stati valutati solo pochi pazienti con infezioni da genotipo 4, 5 e 6 (in totale 5 pazienti con fallimento virologico). La sostituzione Y93C dell'NS5A è emersa nell'HCV di 1 paziente (genotipo 4), mentre RAV dell'NS5A presenti al basale sono state osservate al momento del fallimento virologico in tutti i pazienti. Nello studio SOLAR-2, un paziente con genotipo 4d ha sviluppato una sostituzione E237G dell'NS5B al momento della recidiva. La significatività clinica di tale sostituzione non è attualmente nota.

RAV dell'NS5B: la sostituzione S282T dell'NS5B è emersa nell'HCV di 1/17 fallimenti virologici con genotipo 3 e nell'HCV di 1/3, 1/1 e 1/1 fallimenti virologici, rispettivamente, con genotipo 4, 5 e 6.

#### Effetto delle varianti HCV associate a resistenza al basale sull'esito del trattamento

##### *Adulti – Genotipo 1*

Sono state effettuate analisi per studiare l'associazione tra RAV dell'NS5A preesistenti al basale e l'esito del trattamento. Nell'analisi raggruppata degli studi di fase 3, il 16% dei pazienti presentava RAV dell'NS5A al basale identificate tramite sequenziamento di popolazione o sequenziamento massivo, indipendentemente dal sottotipo. Le RAV dell'NS5A al basale erano sovrarappresentate nei pazienti che presentavano recidive negli studi di fase 3 (vedere "Efficacia e sicurezza clinica").

Dopo 12 settimane di trattamento con ledipasvir/sofosbuvir (senza ribavirina) in pazienti pretrattati (braccio 1 dello studio ION-2), 4/4 pazienti con RAV dell'NS5A al basale che conferiscono una variazione della suscettibilità a ledipasvir  $\leq 100$  volte hanno ottenuto una SVR. Nello stesso braccio di trattamento, nei pazienti con RAV dell'NS5A al basale che conferiscono una variazione  $>100$  volte, si è verificata una recidiva in 4/13 (31%), in confronto a 3/95 (3%) nei pazienti senza alcuna RAV al basale o con RAV che conferiscono una variazione  $\leq 100$  volte.

Dopo 12 settimane di trattamento con ledipasvir/sofosbuvir con ribavirina in pazienti pretrattati con cirrosi compensata (SIRIUS, n = 77), 8/8 pazienti con RAV dell'NS5A al basale che conferiscono una suscettibilità ridotta  $>100$  volte a ledipasvir hanno ottenuto una SVR12.

Tra i pazienti in fase post-trapianto con epatopatia compensata (studi SOLAR-1 e SOLAR-2), non si è verificata nessuna recidiva nei pazienti con RAV dell'NS5A al basale (n=23) in seguito a 12 settimane di trattamento con ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina. Tra i pazienti con epatopatia scompensata (in fase pre- e post-trapianto), 4/16 (25%) pazienti con RAV dell'NS5A, che conferiscono una resistenza  $>100$  volte, hanno presentato recidive dopo 12 settimane di trattamento con ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina rispetto a 7/120 (6%) pazienti senza nessuna RAV dell'NS5A al basale o RAV che conferiscono una variazione  $\leq 100$  volte.

Il gruppo di RAV dell'NS5A che conferivano una variazione di  $> 100$  volte e che sono state osservate nei pazienti era costituito dalle seguenti sostituzioni nel genotipo 1a (M28A, Q30H/R/E, L31M/V/I, H58D, Y93H/N/C) o nel genotipo 1b (Y93H). La percentuale di tali RAV dell'NS5A al basale osservate con sequenziamento massivo era compresa tra un valore molto basso (valore soglia del test = 1%) e un valore alto (la maggior parte della popolazione plasmatica).

La sostituzione S282T associata a resistenza a sofosbuvir non è stata rilevata nella sequenza NS5B al basale di alcun paziente negli studi di fase 3 tramite sequenziamento di popolazione o sequenziamento massivo. Una SVR è stata raggiunta in tutti i 24 pazienti (n = 20 con L159F + C316N; n = 1 con L159F; ed n = 3 con N142T) che presentavano varianti al basale associate a resistenza agli inibitori nucleosidici dell'NS5B.

##### *Adulti – Genotipo 2, 3, 4, 5 e 6*

A causa della limitata dimensione degli studi, non è stato pienamente valutato l'impatto delle RAV dell'NS5A al basale sull'esito del trattamento nei pazienti con CHC di genotipo 2, 3, 4, 5 o 6. Non sono state osservate differenze importanti in termini di esito in base alla presenza o assenza di RAV dell'NS5A al basale.

## Pazienti pediatrici

La presenza di RAV dell'NS5A e/o dell'NS5B pre-trattamento non ha avuto conseguenze sugli esiti della terapia poiché tutti i soggetti con RAV pre-trattamento hanno ottenuto una SVR12 e una SVR24. Un soggetto di 8 anni affetto da HCV di genotipo 1a che non ha raggiunto una SVR12 non presentava RAV degli inibitori nucleosidici dell'NS5A o dell'NS5B al basale e ha presentato una RAV Y93H dell'NS5A emergente al momento della recidiva.

## Resistenza crociata

Ledipasvir è stato pienamente attivo contro la sostituzione S282T dell'NS5B associata a resistenza a sofosbuvir, mentre tutte le sostituzioni dell'NS5A associate a resistenza a ledipasvir erano pienamente suscettibili a sofosbuvir. Sia sofosbuvir, sia ledipasvir sono stati pienamente attivi nei confronti di sostituzioni associate a resistenza ad altre classi di antivirali ad azione diretta con diversi meccanismi d'azione, come gli inibitori non nucleosidici dell'NS5B e gli inibitori della proteasi NS3. Le sostituzioni dell'NS5A che conferiscono resistenza a ledipasvir possono ridurre l'attività antivirale di altri inibitori dell'NS5A.

## Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di ledipasvir [LDV]/sofosbuvir [SOF] è stata valutata in tre studi di fase 3 in aperto con dati disponibili per un totale di 1.950 pazienti con CHC di genotipo 1. I tre studi di fase 3 comprendevano uno studio condotto in pazienti non cirrotici naïve al trattamento (ION-3), uno studio condotto in pazienti cirrotici e non cirrotici naïve al trattamento (ION-1) e uno studio condotto in pazienti cirrotici e non cirrotici nei quali era fallita una terapia precedente a base di interferone, incluse le terapie contenenti un inibitore della proteasi dell'HCV (ION-2). I pazienti inclusi in questi studi presentavano un'epatopatia compensata. In tutti e tre gli studi di fase 3 è stata valutata l'efficacia di ledipasvir/sofosbuvir con o senza ribavirina.

In ogni studio, la durata del trattamento è stata prestabilita. I valori sierici di HCV RNA sono stati misurati negli studi clinici con il COBAS TaqMan HCV test (versione 2.0), utilizzato con il High Pure System. Il test aveva un limite inferiore di quantificazione (*lower limit of quantification*, LLOQ) di 25 UI/mL. La SVR è stata l'endpoint primario per determinare la percentuale di guarigione da HCV, che è stata definita come livelli di HCV RNA inferiori al LLOQ 12 settimane dopo il termine del trattamento.

### *Adulti naïve al trattamento senza cirrosi – ION-3 (studio 0108) – Genotipo 1*

ION-3 ha valutato 8 settimane di trattamento con ledipasvir/sofosbuvir con o senza ribavirina e 12 settimane di trattamento con ledipasvir/sofosbuvir in pazienti non cirrotici naïve al trattamento con CHC di genotipo 1. I pazienti sono stati randomizzati 1:1:1 a uno dei tre gruppi di trattamento e stratificati in base al genotipo HCV (1a *versus* 1b).

**Tabella 9: Caratteristiche demografiche e basali dello studio ION-3**

Distribuzione dei pazienti	LDV/SOF 8 settimane (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 settimane (n = 216)	LDV/SOF 12 settimane (n = 216)	TOTALE (n = 647)
Età (anni): mediana (intervallo)	53 (22-75)	51 (21-71)	53 (20-71)	52 (20-75)
Sesso maschile	60% (130)	54% (117)	59% (128)	58% (375)
Etnia: nera/afroamericana	21% (45)	17% (36)	19% (42)	19% (123)
bianca	76% (164)	81% (176)	77% (167)	78% (507)
Genotipo 1a	80% (171)	80% (172)	80% (172)	80% (515) <sup>a</sup>
Genotipo IL28 CC	26% (56)	28% (60)	26% (56)	27% (172)
<i>Punteggio Metavir determinato con 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)

Distribuzione dei pazienti	LDV/SOF 8 settimane (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 settimane (n = 216)	LDV/SOF 12 settimane (n = 216)	TOTALE (n = 647)
Non interpretabile	<1% (1)	1% (3)	0% (0)	<1% (4)

- a. Un paziente nel braccio di trattamento LDV/SOF 8 settimane non presentava un sottotipo confermato del genotipo 1.  
b. I risultati non mancanti del FibroTest sono stati trasformati in punteggi Metavir in base ai seguenti valori:  
0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

**Tabella 10: Percentuali di risposta nello studio ION-3**

	LDV/SOF 8 settimane (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 settimane (n = 216)	LDV/SOF 12 settimane (n = 216)
SVR	94% (202/215)	93% (201/216)	96% (208/216)
<i>Risultati nei pazienti senza SVR</i>			
Fallimento virologico durante il trattamento	0/215	0/216	0/216
Recidiva <sup>a</sup>	5% (11/215)	4% (9/214)	1% (3/216)
Altro <sup>b</sup>	<1% (2/215)	3% (6/216)	2% (5/216)
<i>Genotipo</i>			
Genotipo 1a	93% (159/171)	92% (159/172)	96% (165/172)
Genotipo 1b	98% (42/43)	95% (42/44)	98% (43/44)

- a. Il denominatore per la recidiva è rappresentato dal numero di pazienti con HCV RNA <LLOQ all'ultima valutazione durante il trattamento.  
b. "Altro" comprende i pazienti che non hanno ottenuto una SVR e non hanno soddisfatto i criteri di fallimento virologico (ad es. persi al follow-up).

Il trattamento di 8 settimane con ledipasvir/sofosbuvir senza ribavirina non è stato inferiore al trattamento di 8 settimane con ledipasvir/sofosbuvir e ribavirina (differenza di trattamento 0,9%; intervallo di confidenza al 95%: da -3,9% a 5,7%) e al trattamento di 12 settimane con ledipasvir/sofosbuvir (differenza di trattamento -2,3%; intervallo di confidenza al 97,5%: da -7,2% a 3,6%). Tra i pazienti con HCV RNA al basale <6 milioni di UI/mL, la SVR era del 97% (119/123) con 8 settimane di trattamento con ledipasvir/sofosbuvir e del 96% (126/131) con 12 settimane di trattamento con ledipasvir/sofosbuvir.

**Tabella 11: Percentuali di recidiva in base alle caratteristiche basali nello studio ION-3, popolazione con fallimento virologico\***

	LDV/SOF 8 settimane (n = 213)	LDV/SOF+RBV 8 settimane (n = 210)	LDV/SOF 12 settimane (n = 211)
<i>Sesso</i>			
Maschile	8% (10/129)	7% (8/114)	2% (3/127)
Femminile	1% (1/84)	1% (1/96)	0% (0/84)
<i>Genotipo IL28</i>			
CC	4% (2/56)	0% (0/57)	0% (0/54)
Non CC	6% (9/157)	6% (9/153)	2% (3/157)
<i>HCV RNA al basale<sup>a</sup></i>			
HCV RNA <6 milioni di UI/mL	2% (2/121)	2% (3/136)	2% (2/128)
HCV RNA ≥6 milioni di UI/mL	10% (9/92)	8% (6/74)	1% (1/83)

\* Esclusi i pazienti persi al follow-up o che hanno revocato il consenso.

- a. I valori di HCV RNA sono stati determinati con il test TaqMan Roche; il valore di HCV RNA di un paziente può variare da una visita all'altra.

#### *Adulti naïve al trattamento con o senza cirrosi – ION-1 (studio 0102) – Genotipo 1*

ION-1 è stato uno studio randomizzato, in aperto, che ha valutato 12 e 24 settimane di trattamento con ledipasvir/sofosbuvir con o senza ribavirina in 865 pazienti naïve al trattamento con CHC di genotipo 1, compresi i soggetti con cirrosi (randomizzati 1:1:1:1). La randomizzazione è stata stratificata in base alla presenza o assenza di cirrosi e al genotipo HCV (1a versus 1b).

**Tabella 12: Caratteristiche demografiche e basali dello studio ION-1**

Distribuzione dei pazienti	LDV/SOF 12 settimane (n = 214)	LDV/SOF+ RBV 12 settimane (n = 217)	LDV/SOF 24 settimane (n = 217)	LDV/SOF+ RBV 24 settimane (n = 217)	TOTALE (n = 865)
Età (anni): mediana (intervallo)	52 (18-75)	52 (18-78)	53 (22-80)	53 (24-77)	52 (18-80)
Sesso maschile	59% (127)	59% (128)	64% (139)	55% (119)	59% (513)
Etnia: nera/afroamericana	11% (24)	12% (26)	15% (32)	12% (26)	12% (108)
bianca	87% (187)	87% (188)	82% (177)	84% (183)	85% (735)
Genotipo 1a <sup>a</sup>	68% (145)	68% (148)	67% (146)	66% (143)	67% (582)
Genotipo IL28 CC	26% (55)	35% (76)	24% (52)	34% (73)	30% (256)
<i>Punteggio Metavir determinato con 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)
Non interpretabile	<1% (1)	1% (2)	<1% (1)	0% (0)	<1% (4)

a Due pazienti nel braccio di trattamento LDV/SOF 12 settimane, un paziente nel braccio di trattamento LDV/SOF+RBV 12 settimane, due pazienti nel braccio di trattamento LDV/SOF 24 settimane e due pazienti nel braccio di trattamento LDV/SOF+RBV 24 settimane non presentavano un sottotipo confermato del genotipo 1.

b I risultati non mancanti del FibroTest sono stati trasformati in punteggi Metavir in base ai seguenti valori:  
0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

**Tabella 13: Percentuali di risposta nello studio ION-1**

	LDV/SOF 12 settimane (n = 214)	LDV/SOF+RBV 12 settimane (n = 217)	LDV/SOF 24 settimane (n = 217)	LDV/SOF+RBV 24 settimane (n = 217)
SVR	99% (210/213)	97% (211/217)	98% (213/217)	99% (215/217)
<i>Risultati nei pazienti senza SVR</i>				
Fallimento virologico durante il trattamento	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
Altro <sup>c</sup>	<1% (2/213)	3% (6/217)	<1% (2/217)	<1% (2/217)
<i>Percentuali di SVR per sottogruppi selezionati</i>				
<i>Genotipo</i>				
Genotipo 1a	98% (142/145)	97% (143/148)	99% (144/146)	99% (141/143)
Genotipo 1b	100% (67/67)	99% (67/68)	97% (67/69)	100% (72/72)
<i>Cirrosi<sup>d</sup></i>				
No	99% (176/177)	97% (177/183)	98% (181/184)	99% (178/180)
Sì	94% (32/34)	100% (33/33)	97% (32/33)	100% (36/36)

a Un paziente è stato escluso dal braccio di trattamento LDV/SOF 12 settimane e un paziente è stato escluso dal braccio di trattamento LDV/SOF+RBV 24 settimane a causa di un'infezione da CHC di genotipo 4.

b Il denominatore per la recidiva è rappresentato dal numero di pazienti con HCV RNA <LLOQ all'ultima valutazione durante il trattamento.

c "Altro" comprende i pazienti che non hanno ottenuto una SVR e non hanno soddisfatto i criteri di fallimento virologico (ad es. persi al follow-up).

d I pazienti per cui mancava lo stato di cirrosi sono stati esclusi da questa analisi di sottogruppi.

#### *Adulti precedentemente trattati con o senza cirrosi – ION-2 (studio 0109) – Genotipo 1*

ION-2 è stato uno studio randomizzato, in aperto, volto a valutare 12 e 24 settimane di trattamento con ledipasvir/sofosbuvir con o senza ribavirina (randomizzazione 1:1:1:1) in pazienti con infezione da HCV di genotipo 1, con o senza cirrosi, nei quali era fallita una terapia precedente a base di interferone, incluse le terapie contenenti un inibitore della proteasi dell'HCV. La randomizzazione è stata stratificata in base alla presenza o assenza di cirrosi, al genotipo HCV (1a *versus* 1b) e alla risposta a una precedente terapia anti-HCV (recidiva/ripositivizzazione *versus* assenza di risposta).

**Tabella 14: Caratteristiche demografiche e basali dello studio ION-2**

Distribuzione dei pazienti	LDV/SOF 12 settimane (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 12 settimane (n = 111)	LDV/SOF 24 settimane (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 24 settimane (n = 111)	TOTALE (n = 440)
Età (anni): mediana (intervallo)	56 (24-67)	57 (27-75)	56 (25-68)	55 (28-70)	56 (24-75)
Sesso maschile	68% (74)	64% (71)	68% (74)	61% (68)	65% (287)
Etnia:	22% (24)	14% (16)	16% (17)	18% (20)	18% (77)
nera/afroamericana					
bianca	77% (84)	85% (94)	83% (91)	80% (89)	81% (358)
Genotipo 1a	79% (86)	79% (88)	78% (85)	79% (88)	79% (347)
<i>Precedente terapia anti-HCV</i>					
PEG-IFN+RBV	39% (43)	42% (47)	53% (58)	53% (59)	47% (207) <sup>a</sup>
Inibitore della proteasi dell'HCV+ PEG-IFN+RBV	61% (66)	58% (64)	46% (50)	46% (51)	53% (231) <sup>a</sup>
Genotipo IL28 CC	9% (10)	10% (11)	14% (16)	16% (18)	13% (55)
<i>Punteggio Metavir determinato con 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)
Non interpretabile	0% (0)	0% (0)	2% (2)	0% (0)	<1% (2)

a In un paziente nel braccio di trattamento LDV/SOF 24 settimane e in un paziente nel braccio di trattamento LDV/SOF+RBV 24 settimane era fallita una terapia precedente a base di interferone non pegilato.

b I risultati non mancanti del FibroTest sono stati trasformati in punteggi Metavir in base ai seguenti valori: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

**Tabella 15: Percentuali di risposta nello studio ION-2**

	<b>LDV/SOF 12 settimane (n = 109)</b>	<b>LDV/SOF+RBV 12 settimane (n = 111)</b>	<b>LDV/SOF 24 settimane (n = 109)</b>	<b>LDV/SOF+RBV 24 settimane (n = 111)</b>
SVR	94% (102/109)	96% (107/111)	99% (108/109)	99% (110/111)
<i>Risultati nei pazienti senza SVR</i>				
Fallimento virologico durante il trattamento	0/109	0/111	0/109	<1% (1/111)
Recidiva <sup>a</sup>	6% (7/108)	4% (4/111)	0/109	0/110
Altro <sup>b</sup>	0/109	0/111	<1% (1/109)	0/111
<i>Percentuali di SVR per sottogruppi selezionati</i>				
<i>Genotipo</i>				
Genotipo 1a	95% (82/86)	95% (84/88)	99% (84/85)	99% (87/88)
Genotipo 1b	87% (20/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)
<i>Cirrosi</i>				
No	95% (83/87)	100% (88/88) <sup>c</sup>	99% (85/86) <sup>c</sup>	99% (88/89)
Sì <sup>d</sup>	86% (19/22)	82% (18/22)	100% (22/22)	100% (22/22)
<i>Precedente terapia anti-HCV</i>				
PEG-IFN+RBV	93% (40/43)	96% (45/47)	100% (58/58)	98% (58/59)
Inibitore della proteasi dell'HCV+ PEG-IFN+RBV	94% (62/66)	97% (62/64)	98% (49/50)	100% (51/51)

a Il denominatore per la recidiva è rappresentato dal numero di pazienti con HCV RNA <LLOQ all'ultima valutazione durante il trattamento.

b "Altro" comprende i pazienti che non hanno ottenuto una SVR e non hanno soddisfatto i criteri di fallimento virologico (ad es. persi al *follow-up*).

c I pazienti per cui mancava lo stato di cirrosi sono stati esclusi da questa analisi di sottogruppi.

d Punteggio Metavir = 4 o punteggio di Ishak  $\geq 5$  determinato tramite biopsia epatica o punteggio FibroTest  $>0,75$  e (APRI)  $>2$ .

La Tabella 16 presenta le percentuali di recidiva con regimi di 12 settimane (con o senza ribavirina) per sottogruppi selezionati (vedere anche il paragrafo precedente "Effetto delle varianti HCV associate a resistenza al basale sull'esito del trattamento"). Nei pazienti non cirrotici si sono verificate recidive solo in presenza di RAV dell'NS5A al basale e durante la terapia con ledipasvir/sofosbuvir senza ribavirina. Nei pazienti cirrotici si sono verificate recidive con entrambi i regimi e in assenza e presenza di RAV dell'NS5A al basale.

**Tabella 16: Percentuali di recidiva per sottogruppi selezionati nello studio ION-2**

	<b>LDV/SOF 12 settimane (n = 109)</b>	<b>LDV/SOF+RBV 12 settimane (n = 111)</b>	<b>LDV/SOF 24 settimane (n = 109)</b>	<b>LDV/SOF+RBV 24 settimane (n = 111)</b>
Numero di responder alla fine del trattamento	108	111	109	110
<i>Cirrosi</i>				
No	5% (4/86) <sup>a</sup>	0% (0/88) <sup>b</sup>	0% (0/86) <sup>b</sup>	0% (0/88)
Sì	14% (3/22)	18% (4/22)	0% (0/22)	0% (0/22)
<i>Presenza di sostituzioni dell'NS5A associate a resistenza al basale</i>				
No	3% (3/91) <sup>d</sup>	2% (2/94)	0% (0/96)	0% (0/95) <sup>f</sup>
Sì	24% (4/17) <sup>e</sup>	12% (2/17)	0% (0/13)	0% (0/14)

- a Questi 4 pazienti non cirrotici che hanno presentato recidive avevano tutti polimorfismi dell'NS5A associati a resistenza al basale.
- b I pazienti per cui mancava lo stato di cirrosi sono stati esclusi da questa analisi di sottogruppi.
- c L'analisi (tramite sequenziamento massivo) includeva i polimorfismi dell'NS5A associati a resistenza che conferivano una variazione >2,5 volte della EC<sub>50</sub> (K24G/N/R, M28A/G/T, Q30E/G/H/L/K/R/T, L31I/F/M/V, P32L, S38F, H58D, A92K/T e Y93C/F/H/N/S per il genotipo 1a e L31I/F/M/V, P32L, P58D, A92K e Y93C/H/N/S per l'infezione da HCV di genotipo 1b).
- d 3/3 di questi pazienti erano affetti da cirrosi.
- e 0/4 di questi pazienti erano affetti da cirrosi.
- f Un paziente che ha raggiunto un carico virale <LLOQ alla fine del trattamento non aveva dati su NS5A al basale ed è stato escluso dall'analisi.

#### *Adulti precedentemente trattati con cirrosi – SIRIUS – Genotipo 1*

SIRIUS comprendeva pazienti con cirrosi compensata nei quali era fallita prima una terapia con interferone pegilato (PEG-IFN) + ribavirina e quindi una terapia a base di interferone pegilato + ribavirina + un inibitore della proteasi NS3/4A. La cirrosi è stata definita mediante biopsia, Fibroscan (>12,5 kPa) o FibroTest >0,75 e un indice rapporto AST:piastre (*AST:platelet ratio index*, APRI) >2.

Lo studio (in doppio cieco e controllato verso placebo) ha valutato 24 settimane di trattamento con ledipasvir/sofosbuvir (con un placebo di ribavirina) *versus* 12 settimane di trattamento con ledipasvir/sofosbuvir con ribavirina. I pazienti inclusi in quest'ultimo braccio di trattamento hanno ricevuto il placebo (per ledipasvir/sofosbuvir e ribavirina) nelle prime 12 settimane e in seguito una terapia attiva in cieco nelle 12 settimane successive. I pazienti sono stati stratificati in base al genotipo HCV (1a *versus* 1b) e alla risposta al trattamento precedente (se era stato raggiunto un HCV RNA <LLOQ).

Le caratteristiche demografiche e basali erano bilanciate nei due gruppi di trattamento. L'età mediana era di 56 anni (intervallo: da 23 a 77); il 74% dei pazienti era di sesso maschile; per il 97% erano bianchi; il 63% aveva un'infezione da HCV di genotipo 1a; il 94% aveva alleli IL28B non CC (CT o TT).

Dei 155 pazienti arruolati, 1 paziente ha interrotto il trattamento mentre riceveva il placebo. Dei 154 pazienti rimanenti, un totale di 149 in entrambi i gruppi di trattamento ha ottenuto una SVR12; il 96% (74/77) dei pazienti nel gruppo ledipasvir/sofosbuvir con ribavirina per 12 settimane e il 97% (75/77) dei pazienti nel gruppo ledipasvir/sofosbuvir per 24 settimane. Tutti e 5 i pazienti che non hanno ottenuto una SVR12 hanno presentato recidive dopo una risposta di fine trattamento (vedere sopra, paragrafo "Resistenza" – "In studi clinici").

#### *Adulti precedentemente trattati che erano falliti con sofosbuvir + ribavirina ± PEG-IFN*

L'efficacia di ledipasvir/sofosbuvir nei pazienti nei quali era precedentemente fallito un trattamento con sofosbuvir + ribavirina ± PEG-IFN è supportata da due studi clinici. Nello studio 1118, 44 pazienti con infezione da genotipo 1, inclusi 12 pazienti cirrotici, nei quali era precedentemente fallito un trattamento con sofosbuvir + ribavirina + PEG-IFN o con sofosbuvir + ribavirina sono stati trattati con ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina per 12 settimane; la SVR è stata del 100% (44/44). Nello studio ION-4 sono stati arruolati 13 pazienti con co-infezione HCV/HIV-1 con genotipo 1, incluso



1 paziente cirrotico, nei quali era fallito un regime con sofosbuvir + ribavirina; la SVR è stata del 100% (13/13) dopo 12 settimane di trattamento con ledipasvir/sofosbuvir.

#### *Adulti con co-infezione HCV/HIV – ION-4*

ION-4 era uno studio clinico in aperto che ha valutato la sicurezza e l'efficacia di 12 settimane di trattamento con ledipasvir/sofosbuvir senza ribavirina in pazienti naïve al trattamento e pretratti per l'HCV con CHC di genotipo 1 o 4 e co-infezione da HIV-1. Nei pazienti pretrattati era fallito un trattamento precedente con PEG-IFN + ribavirina ± un inibitore della proteasi dell'HCV o sofosbuvir + ribavirina ± PEG-IFN. I pazienti ricevevano una terapia antiretrovirale stabile per l'HIV-1 comprendente emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato, somministrati con efavirenz, rilpivirina o raltegravir.

L'età mediana era di 52 anni (intervallo: da 26 a 72); l'82% dei pazienti era di sesso maschile; per il 61% erano bianchi; per il 34% erano neri; il 75% aveva un'infezione da HCV di genotipo 1a; il 2% aveva un'infezione di genotipo 4; il 76% aveva alleli IL28B non CC (CT o TT) e il 20% aveva una cirrosi compensata. Il cinquantacinque per cento (55%) dei pazienti era pretrattato.

**Tabella 17: Percentuali di risposta nello studio ION-4.**

	<b>LDV/SOF 12 settimane (n = 335)</b>
SVR	96% (321/335) <sup>a</sup>
<i>Risultati nei pazienti senza SVR</i>	
Fallimento virologico durante il trattamento	<1% (2/335)
Recidiva <sup>b</sup>	3% (10/333)
Altro <sup>c</sup>	<1% (2/335)
<i>Percentuali di SVR per sottogruppi selezionati</i>	
Pazienti con cirrosi	94% (63/67)
Pazienti precedentemente trattati con cirrosi	98% (46/47)

a Sono stati arruolati nello studio 8 pazienti con infezione da HCV di genotipo 4, di cui 8/8 hanno ottenuto una SVR12.

b Il denominatore per la recidiva è rappresentato dal numero di pazienti con HCV RNA <LLOQ all'ultima valutazione durante il trattamento.

c "Altro" comprende i pazienti che non hanno ottenuto una SVR e non hanno soddisfatto i criteri di fallimento virologico (ad es. persi al follow-up).

#### *Adulti con co-infezione HCV/HIV – ERADICATE*

ERADICATE è stato uno studio in aperto volto a valutare 12 settimane di trattamento con ledipasvir/sofosbuvir in 50 pazienti con CHC di genotipo 1 co-infetti con HIV. Tutti i pazienti erano naïve alla terapia anti-HCV e non erano affetti da cirrosi, il 26% (13/50) dei pazienti era naïve alla terapia antiretrovirale per l'HIV e il 74% (37/50) dei pazienti riceveva in contemporanea una terapia antiretrovirale per l'HIV. Al momento dell'analisi intermedia, 40 pazienti avevano raggiunto le 12 settimane dopo il trattamento e la SVR12 era del 98% (39/40).

#### *Pazienti in attesa di trapianto di fegato e in fase post-trapianto – SOLAR-1 e SOLAR-2*

SOLAR-1 e SOLAR-2 sono due studi clinici in aperto che hanno valutato 12 e 24 settimane di trattamento con ledipasvir/sofosbuvir in associazione con ribavirina in pazienti infetti da HCV di genotipo 1 e 4 che sono stati sottoposti a trapianto epatico e/o affetti da epatopatia scompensata. I due studi presentavano un disegno dello studio identico. I pazienti sono stati arruolati in uno dei sette gruppi in base allo stato del trapianto di fegato e alla gravità della compromissione epatica (vedere Tabella 18). I pazienti con un punteggio CPT >12 sono stati esclusi. All'interno di ogni gruppo, i pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 1:1 per ricevere ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina per 12 o 24 settimane.

Le caratteristiche demografiche e basali sono state bilanciate tra i gruppi di trattamento. L'età mediana dei 670 pazienti trattati era di 59 anni (intervallo da 21 a 81 anni); il 77% dei pazienti erano maschi; il 91% erano bianchi; l'indice di massa corporea medio era di 28 kg/m<sup>2</sup> (intervallo da 18 a 49 kg/m<sup>2</sup>); il 94% e il 6% dei pazienti avevano rispettivamente un'infezione da HCV di genotipo 1 e 4; il 78% dei pazienti non avevano risposto a una precedente terapia per l'HCV. Tra i pazienti con cirrosi

scompensata (in fase pre- o post-trapianto), il 64% e il 36% rientravano rispettivamente nelle classi B e C secondo CPT allo screening, il 24% presentava un punteggio MELD (*Model for End Stage Liver Disease*) al basale superiore a 15.

**Tabella 18: Tassi di risposta combinati (SVR12) negli studi SOLAR-1 e SOLAR-2**

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

a Dodici pazienti con trapianto prima della settimana 12 post-trattamento con HCV-RNA <LLOQ all'ultima misurazione prima del trapianto sono stati esclusi.

b Due pazienti che non presentavano cirrosi scompensata e che non avevano ricevuto un trapianto epatico sono stati esclusi a causa dell'incapacità di soddisfare i criteri di inclusione per uno qualsiasi dei gruppi di trattamento.

c CPT = Child-Pugh-Turcotte. FCH = epatite colestatica fibrosante. CPT A = punteggio CPT 5-6 (compensato), CPT B = punteggio CPT 7-9 (scompensato), CPT C = punteggio CPT 10-12 (scompensato).

Quaranta pazienti con CHC di genotipo 4 sono stati reclutati negli studi SOLAR-1 e SOLAR-2, la SVR12 era del 92% (11/12) e del 100% (10/10) nei pazienti in fase post-trapianto senza cirrosi scompensata e del 60% (6/10) e del 75% (6/8) nei pazienti con cirrosi scompensata (in fase pre- e post-trapianto epatico) trattati per 12 o 24 settimane, rispettivamente. Dei 7 pazienti che non hanno raggiunto la SVR12, 3 hanno mostrato una recidiva, tutti erano affetti da cirrosi scompensata e tutti sono stati trattati con ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina per 12 settimane.

Le variazioni nel punteggio MELD e CPT dal basale alla settimana 12 post-trattamento sono state analizzate per tutti i pazienti con cirrosi scompensata (in fase pre o post-trapianto) che hanno raggiunto la SVR12 e per i quali erano disponibili dati (n=123) per valutare l'effetto della SVR12 sulla funzionalità epatica.

*Variazione del punteggio MELD:* tra i pazienti che hanno raggiunto la SVR12 con 12 settimane di trattamento a base di ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina, il 57% (70/123) e il 19% (23/123) hanno avuto un miglioramento o nessun cambiamento nel punteggio MELD dal basale alla settimana 12 post-trattamento, rispettivamente; dei 32 pazienti il cui punteggio MELD era  $\geq 15$  al basale, il 59% (19/32) aveva un punteggio MELD  $< 15$  alla settimana 12 post-trattamento. Il miglioramento osservato nel punteggio MELD era riconducibile soprattutto al miglioramento della bilirubina totale.

*Variazione del punteggio e della classe CPT:* tra i pazienti che hanno raggiunto una SVR12 con 12 settimane di trattamento a base di ledipasvir/sofosbuvir con ribavirina, il 60% (74/123) e il 34% (42/123) hanno mostrato un miglioramento o nessun cambiamento dei punteggi CPT dal basale alla settimana 12 post-trattamento, rispettivamente; dei 32 pazienti che avevano una classe C secondo CPT al basale, il 53% (17/32) aveva una cirrosi di classe B secondo CPT alla settimana 12 post-trattamento; degli 88 pazienti che avevano una cirrosi di classe B secondo CPT al basale, il 25% (22/88) di essi aveva una cirrosi di classe A secondo CPT alla settimana 12 post-trattamento. Il miglioramento osservato nel punteggio CPT era riconducibile soprattutto al miglioramento della bilirubina totale e dell'albumina.

*Efficacia e sicurezza clinica nel genotipo 2, 3, 4, 5 e 6 (vedere anche paragrafo 4.4)*

Ledipasvir/sofosbuvir è stato valutato per il trattamento dell'infezione non da genotipo 1 in piccoli studi di fase 2, come riassunto di seguito.

Gli studi clinici hanno arruolato pazienti con o senza cirrosi, naïve al trattamento o con precedente fallimento virologico dopo terapia con PEG-IFN + ribavirina +/- un inibitore della proteasi dell'HCV.

Per le infezioni da genotipo 2, 4, 5 e 6, la terapia consisteva in ledipasvir/sofosbuvir senza ribavirina, somministrato per 12 settimane (Tabella 19). Per l'infezione da genotipo 3, ledipasvir/sofosbuvir è stato somministrato con o senza ribavirina, sempre per 12 settimane (Tabella 20).

**Tabella 19: Percentuali di risposta (SVR12) con ledipasvir/sofosbuvir per 12 settimane in pazienti con infezione da HCV di genotipo 2, 4, 5 e 6**

Studio	GT	n	TE <sup>a</sup>	SVR12		Recidiva <sup>b</sup>
				Globale	Cirrosi	
Studio 1468 (LEPTON)	2	26	19% (5/26)	96% (25/26)	100% (2/2)	0% (0/25)
Studio 1119	4	44	50% (22/44)	93% (41/44)	100% (10/10)	7% (3/44)
Studio 1119	5	41	49% (20/41)	93% (38/41)	89% (8/9)	5% (2/40)
Studio 0122 (ELECTRON-2)	6	25	0% (0/25)	96% (24/25)	100% (2/2)	4% (1/25)

a TE: numero di pazienti pretrattati (*treatment-experienced*).

b Il denominatore per la recidiva è rappresentato dal numero di pazienti con HCV RNA <LLOQ all'ultima valutazione durante il trattamento.

**Tabella 20: Percentuali di risposta (SVR12) in pazienti con infezione da genotipo 3 (ELECTRON-2)**

	LDV/SOF+RBV 12 settimane		LDV/SOF 12 settimane	
	SVR	Recidiva <sup>a</sup>	SVR	Recidiva <sup>a</sup>
<i>Naïve al trattamento</i>	100% (26/26)	0% (0/26)	64% (16/25)	33% (8/24)
Pazienti senza cirrosi	100% (20/20)	0% (0/21)	71% (15/21)	25% (5/20)
Pazienti con cirrosi	100% (6/6)	0% (0/5)	25% (1/4)	75% (3/4)
<i>Pretrattati</i>	82% (41/50)	16% (8/49)	NS	NS
Pazienti senza cirrosi	89% (25/28)	7% (2/27)	NS	NS
Pazienti con cirrosi	73% (16/22)	27% (6/22)	NS	NS

NS: non studiata.

a Il denominatore per la recidiva è rappresentato dal numero di pazienti con HCV RNA <LLOQ all'ultima valutazione durante il trattamento.

#### *Pazienti con compromissione renale*

Lo studio clinico in aperto 0154 ha valutato la sicurezza e l'efficacia di 12 settimane di trattamento con ledipasvir/sofosbuvir in 18 pazienti con infezione da HCV di genotipo 1 con severa compromissione renale che non richiedeva dialisi. Al basale due pazienti manifestavano cirrosi e l'eGFR media era pari a 24,9 mL/min (intervallo: 9,0-39,6). È stata raggiunta una SVR12 in 18 pazienti su 18.

Lo studio 4063 era uno studio clinico in aperto a tre bracci che ha valutato 8, 12 e 24 settimane di trattamento con ledipasvir/sofosbuvir su un totale di 95 pazienti con CHC di genotipo 1 (72%), 2 (22%), 4 (2%), 5 (1%) o 6 (2%) e con ESRD che richiedeva dialisi: 45 pazienti con infezione da HCV di genotipo 1 senza cirrosi naïve al trattamento hanno ricevuto ledipasvir/sofosbuvir per 8 settimane; 31 pazienti con infezione da HCV di genotipo 1 già trattati in precedenza e pazienti con infezione di genotipo 2, 5 e 6 senza cirrosi naïve al trattamento o già trattati in precedenza hanno ricevuto ledipasvir/sofosbuvir per 12 settimane; e 19 pazienti con infezione da HCV di genotipo 1, 2 e 4 con cirrosi compensata hanno ricevuto ledipasvir/sofosbuvir per 24 settimane. Dei 95 pazienti totali, al basale, il 20% dei pazienti aveva cirrosi, il 22% era precedentemente trattato, il 21% aveva ricevuto un trapianto di rene, il 92% era in emodialisi e l'8% era in dialisi peritoneale; la durata media della dialisi era di 11,5 anni (range da 0,2 a 43,0 anni). I tassi di risposta virologica sostenuta (*sustained virological response*, SVR) per i gruppi di trattamento di 8, 12 e 24 settimane con ledipasvir/sofosbuvir erano, rispettivamente, del 93% (42/45), 100% (31/31) e 79% (15/19). Dei

7 pazienti che non hanno raggiunto la SVR12, nessuno ha avuto un fallimento virologico o una recidiva.

#### *Popolazione pediatrica*

L'efficacia di ledipasvir/sofosbuvir in pazienti con infezione da HCV di età pari o superiore a 3 anni è stata valutata in uno studio clinico in aperto di fase 2 che ha arruolato 226 pazienti: 221 pazienti con CHC di genotipo 1, 2 pazienti con CHC di genotipo 3 e 3 pazienti con CHC di genotipo 4 (Studio 1116) (vedere il paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

#### *Pazienti di età compresa tra 12 e <18 anni:*

Ledipasvir/sofosbuvir è stato valutato in 100 pazienti di età compresa tra 12 e <18 anni con infezione da HCV di genotipo 1. Ottanta pazienti in totale (n = 80) erano naïve al trattamento, mentre 20 pazienti (n = 20) erano già stati esposti al trattamento in precedenza. Tutti i pazienti sono stati trattati con ledipasvir/sofosbuvir per 12 settimane.

Le caratteristiche demografiche e basali sono state bilanciate tra pazienti naïve al trattamento e già esposti al trattamento in precedenza. L'età mediana era 15 anni (intervallo: da 12 a 17); il 63% dei pazienti erano donne; il 91% erano bianchi, il 7% neri e il 2% erano asiatici; il 13% erano ispanici/latini; il peso corporeo medio era di 61,3 kg (intervallo: da 33,0 a 126,0 kg); il 55% aveva livelli di HCV RNA al basale maggiori o uguali a 800.000 UI/mL; l'81% aveva un'infezione da HCV di genotipo 1a; e 1 paziente naïve al trattamento aveva cirrosi nota. La maggioranza dei pazienti (84%) era stata infettata tramite trasmissione verticale.

La percentuale di SVR12 era complessivamente del 98% (98% [78/80] in pazienti naïve al trattamento e il 100% [20/20] in pazienti già esposti al trattamento). Due pazienti su 100 in totale (2%), entrambi naïve al trattamento, non hanno raggiunto SVR12 (a causa di perdita al *follow-up*). Nessun paziente ha manifestato fallimento virologico.

#### *Pazienti di età compresa tra 6 e <12 anni:*

Ledipasvir/sofosbuvir è stato valutato in 92 pazienti di età compresa tra 6 e <12 anni con infezione da HCV di genotipo 1, 3 o 4. 72 pazienti in totale (78%) erano naïve al trattamento, mentre 20 pazienti (22%) erano già stati esposti al trattamento in precedenza. Ottantanove pazienti (87 con infezione da HCV di genotipo 1 e 2 con infezione da HCV di genotipo 4) sono stati trattati con ledipasvir/sofosbuvir per 12 settimane, 1 paziente con infezione da HCV di genotipo 1 con cirrosi che era già stato trattato in precedenza ha assunto ledipasvir/sofosbuvir per 24 settimane e 2 pazienti con infezione da HCV di genotipo 3 già trattati hanno ricevuto ledipasvir/sofosbuvir più ribavirina per 24 settimane.

L'età mediana era 9 anni (intervallo: da 6 a 11); il 59% dei pazienti era di sesso maschile; il 79% erano bianchi, l'8% neri e il 5% erano asiatici; il 10% erano ispanici/latini; il peso corporeo medio era di 32,8 kg (intervallo: da 17,5 a 76,4 kg); il 59% aveva livelli di HCV RNA al basale maggiori o uguali a 800.000 UI/mL; l'84% aveva un'infezione da HCV di genotipo 1a; 2 pazienti (1 naïve al trattamento, 1 già trattato in precedenza) avevano cirrosi nota. La maggioranza dei pazienti (97%) era stata infettata tramite trasmissione verticale.

La percentuale di SVR era complessivamente del 99% (99% [88/89], 100% [1/1] e 100% [2/2] in pazienti trattati, rispettivamente, con ledipasvir/sofosbuvir per 12 settimane, ledipasvir/sofosbuvir per 24 settimane e ledipasvir/sofosbuvir più ribavirina per 24 settimane). L'unico paziente naïve al trattamento con infezione da HCV di genotipo 1 e cirrosi che è stato trattato con Harvoni per 12 settimane non ha raggiunto la SVR12 e ha avuto una recidiva.

#### *Pazienti di età compresa tra 3 e <6 anni:*

Ledipasvir/sofosbuvir è stato valutato in 34 pazienti di età compresa tra 3 e <6 anni con infezione da HCV di genotipo 1 (n = 33) o genotipo 4 (n = 1). Tutti i pazienti erano naïve al trattamento e sono stati trattati con ledipasvir/sofosbuvir per 12 settimane. L'età mediana era 5 anni (intervallo: da 3 a 5); il 71% dei pazienti era di sesso femminile; il 79% bianchi, il 3% neri e il 6% erano asiatici; il 18% erano ispanici/latini; il peso corporeo medio era di 19,2 kg (intervallo: da 10,7 a 33,6 kg); il 56% aveva

livelli di HCV RNA al basale maggiori o uguali a 800.000 UI/mL; l'82% aveva un'infezione da HCV di genotipo 1a; nessun paziente aveva cirrosi nota. Tutti i pazienti (100%) erano stati infettati tramite trasmissione verticale.

La percentuale di SVR era complessivamente del 97% (97% [32/33] in pazienti con infezione da HCV di genotipo 1 e 100% [1/1] in pazienti con infezione da HCV di genotipo 4). Un paziente che ha interrotto anticipatamente il trattamento dello studio dopo cinque giorni a causa di sapore anormale del medicinale non ha raggiunto la SVR.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Dopo somministrazione orale di ledipasvir/sofosbuvir in pazienti con infezione da HCV, il picco di concentrazione plasmatica mediano per ledipasvir è stato osservato 4,0 ore dopo la somministrazione. Sofosbuvir è stato assorbito rapidamente e il picco di concentrazione plasmatica mediano è stato osservato ~1 ora dopo la somministrazione. Il picco di concentrazione plasmatica mediano di GS-331007 è stato osservato 4 ore dopo la somministrazione.

Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione in pazienti con infezione da HCV, la media geometrica dell' $AUC_{0-24}$  allo stato stazionario di ledipasvir ( $n = 2.113$ ), sofosbuvir ( $n = 1.542$ ) e GS-331007 ( $n = 2.113$ ) è stata, rispettivamente, di 7.290, 1.320 e 12.000 ng•h/mL. La  $C_{max}$  allo stato stazionario di ledipasvir, sofosbuvir e GS-331007 è stata, rispettivamente, di 323, 618 e 707 ng/mL. L' $AUC_{0-24}$  e la  $C_{max}$  di sofosbuvir e GS-331007 sono state simili in soggetti adulti sani e pazienti con infezione da HCV. In confronto ai soggetti sani ( $n = 191$ ), l' $AUC_{0-24}$  e la  $C_{max}$  di ledipasvir sono state inferiori, rispettivamente, del 24% e 32% nei pazienti con infezione da HCV. L' $AUC$  di ledipasvir è proporzionale alla dose nell'intervallo compreso tra 3 e 100 mg. Le  $AUC$  di sofosbuvir e GS-331007 sono pressoché proporzionali alla dose nell'intervallo compreso tra 200 mg e 400 mg.

### *Effetti dell'assunzione di cibo*

Rispetto all'assunzione a digiuno, la somministrazione di una dose singola di ledipasvir/sofosbuvir con un pasto a contenuto lipidico moderato o elevato ha aumentato l' $AUC_{0-inf}$  di sofosbuvir di circa 2 volte, ma non ha influenzato significativamente la  $C_{max}$  di sofosbuvir. L'esposizione a GS-331007 e a ledipasvir non è risultata modificata in presenza di un pasto dell'uno o dell'altro tipo. Harvoni può essere somministrato indipendentemente dall'assunzione di cibo.

### Distribuzione

Ledipasvir è legato per >99,8% alle proteine plasmatiche umane. Dopo una dose singola da 90 mg di [ $^{14}C$ ]-ledipasvir in soggetti sani, il rapporto sangue-plasma della radioattività del [ $^{14}C$ ] è stato compreso tra 0,51 e 0,66.

Sofosbuvir è legato per il 61-65% circa alle proteine plasmatiche umane e il legame è indipendente dalla concentrazione del medicinale nell'intervallo compreso tra 1 µg/mL e 20 µg/mL. Il legame proteico di GS-331007 nel plasma umano è risultato minimo. Dopo una dose singola da 400 mg di [ $^{14}C$ ]-sofosbuvir in soggetti sani, il rapporto sangue-plasma della radioattività del [ $^{14}C$ ] è stato di circa 0,7.

### Biotrasformazione

*In vitro* non è stato osservato alcun metabolismo rilevabile di ledipasvir da parte degli enzimi umani CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4. Sono stati osservati indizi di un lento metabolismo ossidativo tramite un meccanismo ignoto. Dopo una dose singola di 90 mg di [ $^{14}C$ ]-ledipasvir, l'esposizione sistemica a ledipasvir è stata dovuta quasi esclusivamente al farmaco parentale (> 98%). La forma immodificata di ledipasvir è anche la forma principale presente nelle feci.

Sofosbuvir è ampiamente metabolizzato nel fegato a formare l'analogo nucleosidico trifosfato GS-461203, farmacologicamente attivo. Il metabolita attivo non viene osservato. La via di attivazione metabolica comprende l'idrolisi sequenziale del residuo estere carbossilico, catalizzata dagli enzimi umani cathepsina A o carbossilesterasi 1 e il clivaggio del fosforamidato da parte della proteina *histidine triad nucleotide-binding protein 1* seguito da fosforilazione da parte della via di biosintesi del pirimidin nucleotide. La defosforilazione induce la formazione del metabolita nucleosidico GS-331007, che non può essere ri-fosforilato in misura efficace e non possiede alcuna attività anti-HCV *in vitro*. Nell'ambito di ledipasvir/sofosbuvir, GS-331007 è responsabile dell'85% circa dell'esposizione sistemica totale.

### Eliminazione

Dopo una singola dose orale da 90 mg di [<sup>14</sup>C]-ledipasvir, il recupero totale medio della radioattività del [<sup>14</sup>C] nelle feci e nelle urine è stato dell'87%, con la maggior parte della dose radioattiva recuperata dalle feci (86%). La forma immodificata di ledipasvir escreta nelle feci costituiva in media il 70% della dose somministrata e il metabolita ossidativo M19 costituiva il 2,2% della dose. Questi dati suggeriscono che l'escrezione biliare della forma immodificata di ledipasvir sia un'importante via di eliminazione, mentre l'escrezione renale costituisca una via di importanza secondaria (circa 1%). L'emivita terminale mediana di ledipasvir in volontari sani dopo la somministrazione di ledipasvir/sofosbuvir a digiuno è stata di 47 ore.

Dopo una singola dose orale da 400 mg di [<sup>14</sup>C]-sofosbuvir, il recupero totale medio della dose è stato superiore al 92% e costituito all'80%, 14% e 2,5% circa, rispettivamente, dal recupero nelle urine, nelle feci e nell'aria espirata. La maggior parte della dose di sofosbuvir recuperata nelle urine era costituita da GS-331007 (78%), mentre il 3,5% è stato recuperato sotto forma di sofosbuvir. Questi dati indicano che la clearance renale è la via di eliminazione principale di GS-331007 e che una percentuale elevata è secreta attivamente. L'emivita terminale mediana di sofosbuvir e GS-331007 dopo la somministrazione di ledipasvir/sofosbuvir è stata, rispettivamente, di 0,5 e 27 ore.

Né ledipasvir né sofosbuvir costituiscono substrati dei trasportatori di captazione epatici, del trasportatore di cationi organici (OCT) 1, del polipeptide trasportatore di anioni organici (OATP) 1B1 o OATP1B3. GS-331007 non è un substrato dei trasportatori renali come il trasportatore di anioni organici (OAT)1, OAT3 o OCT2.

### Potenziale effetto *in vitro* di ledipasvir/sofosbuvir su altri medicinali

Alle concentrazioni cliniche, ledipasvir non è un inibitore dei trasportatori epatici come OATP 1B1 o 1B3, BSEP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, del trasportatore di estrusione multifarmaco e tossine (MATE) 1, della proteina di resistenza multipla ai farmaci (MRP) 2 o MRP4. Sofosbuvir e GS-331007 non sono inibitori dei trasportatori dei farmaci P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 e GS-331007 non è un inibitore di OAT1, OCT2 e MATE1.

Sofosbuvir e GS-331007 non sono inibitori o induttori degli enzimi CYP o uridina difosfato glucuronosiltransferasi (UGT) 1A1.

### Proprietà farmacocinetiche in popolazioni particolari

#### *Etnia e sesso*

Per ledipasvir, sofosbuvir o GS-331007 non sono state riscontrate differenze farmacocinetiche clinicamente rilevanti dovute all'etnia. Per sofosbuvir o GS-331007 non sono state riscontrate differenze farmacocinetiche clinicamente rilevanti dovute al sesso. L'AUC e la C<sub>max</sub> di ledipasvir sono state maggiori nelle donne in confronto agli uomini, rispettivamente del 77% e 58%; tuttavia, la correlazione tra il sesso e l'esposizione a ledipasvir non è stata considerata clinicamente rilevante.

#### *Anziani*

L'analisi farmacocinetica di popolazione in pazienti con infezione da HCV ha evidenziato che, nella fascia d'età analizzata (18-80 anni), l'età non ha avuto alcun effetto clinicamente rilevante

sull'esposizione a ledipasvir, sofosbuvir o GS-331007. Gli studi clinici condotti con ledipasvir/sofosbuvir hanno incluso 235 pazienti (l'8,6% del numero totale di pazienti) di età pari o superiore a 65 anni.

#### *Compromissione renale*

Un riassunto degli effetti dei vari gradi di compromissione renale (CR) sull'esposizione ai componenti di Harvoni rispetto a soggetti con funzione renale normale, descritti nel paragrafo seguente, sono forniti nella Tabella 21.

**Tabella 21: Effetti dei vari gradi di compromissione renale sull'esposizione (AUC) a sofosbuvir, GS-331007, e ledipasvir rispetto a soggetti con funzione renale normale**

	Soggetti HCV negativi					Soggetti con infezione da HCV	
	CR lieve (eGFR $\geq 50$ e $< 80$ mL/ min/ 1,73 m <sup>2</sup> )	CR moderata (eGFR $\geq 30$ e $< 50$ mL/ min/ 1,73 m <sup>2</sup> )	CR severa (eGFR $< 30$ mL/min/ 1,73 m <sup>2</sup> )	ESRD che richiedeva dialisi		CR severa (eGFR $< 30$ mL/ min/ 1,73 m <sup>2</sup> )	ESRD che richiedeva dialisi
				Dosato 1 ora prima della dialisi	Dosato 1 ora dopo la dialisi		
Sofosbuvir	↑1,6 volte	↑2,1 volte	↑2,7 volte	↑1,3 volte	↑1,6 volte	↑~2 volte	↑1,9 volte
GS-331007	↑1,6 volte	↑1,9 volte	↑5,5 volte	↑ $\geq 10$ volte	↑ $\geq 20$ volte	↑~6 volte	↑23 volte
Ledipasvir	-	-	↔	-	-	-	↑1,6 volte

↔ indica nessun cambio clinicamente rilevante dell'esposizione a ledipasvir.

La farmacocinetica di ledipasvir è stata studiata con una dose singola da 90 mg di ledipasvir in pazienti adulti HCV negativi con compromissione renale severa (eGFR  $< 30$  mL/min secondo Cockcroft-Gault, CrCl mediana [intervallo] 22 [17-29] mL/min).

La farmacocinetica di sofosbuvir è stata studiata in pazienti adulti HCV negativi con compromissione renale lieve (eGFR  $\geq 50$  e  $< 80$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), moderata (eGFR  $\geq 30$  e  $< 50$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) e severa (eGFR  $< 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) e in pazienti con ESRD e necessità di emodialisi dopo una dose singola da 400 mg di sofosbuvir, in confronto ai pazienti con funzione renale normale (eGFR  $> 80$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). GS-331007 viene rimosso con successo tramite emodialisi, con un coefficiente di estrazione di circa il 53%. Dopo una dose singola da 400 mg di sofosbuvir, un'emodialisi della durata di 4 ore ha rimosso il 18% della dose somministrata di sofosbuvir.

Nei pazienti adulti con infezione da HCV e severa compromissione renale trattati con ledipasvir/sofosbuvir per 12 settimane (n = 18), la farmacocinetica di ledipasvir, sofosbuvir e GS-331007 era compatibile con quella osservata nei pazienti HCV-negativi con severa compromissione renale.

La farmacocinetica di ledipasvir, di sofosbuvir e di GS-331007 è stata studiata in pazienti adulti con infezione da HCV e con ESRD che richiedeva dialisi trattati con ledipasvir/sofosbuvir (n = 94) per 8, 12 o 24 settimane, ed è stata confrontata con la farmacocinetica nei pazienti senza compromissione renale degli studi clinici di fase 2/3 su ledipasvir/sofosbuvir.

#### *Compromissione epatica*

La farmacocinetica di ledipasvir è stata studiata con una dose singola da 90 mg di ledipasvir in pazienti adulti HCV negativi con compromissione epatica severa (classe C secondo CPT). L'esposizione plasmatica a ledipasvir (AUC<sub>inf</sub>) è stata simile nei pazienti con compromissione epatica severa e nei pazienti di controllo con funzione epatica normale. L'analisi farmacocinetica di popolazione nei pazienti adulti con infezione da HCV ha evidenziato che la cirrosi (inclusa cirrosi scompensata) non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sull'esposizione a ledipasvir.

La farmacocinetica di sofosbuvir è stata studiata dopo la somministrazione di 400 mg di sofosbuvir per 7 giorni in pazienti adulti con infezione da HCV e compromissione epatica moderata o severa (classe B e C secondo CPT). In confronto ai pazienti con funzione epatica normale, l'AUC<sub>0-24</sub> di

sofosbuvir è stata superiore del 126% e 143%, rispettivamente in caso di compromissione epatica moderata e severa, mentre l'AUC<sub>0-24</sub> di GS-331007 è stata superiore del 18% e 9% rispettivamente. L'analisi farmacocinetica di popolazione nei pazienti con infezione da HCV ha evidenziato che la cirrosi (inclusa cirrosi scompensata) non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sull'esposizione a sofosbuvir e GS-331007.

#### *Peso corporeo*

Il peso corporeo non ha avuto alcun effetto significativo sull'esposizione a sofosbuvir secondo un'analisi farmacocinetica di popolazione. L'esposizione a ledipasvir diminuisce con l'aumento del peso corporeo, ma l'effetto non è considerato clinicamente rilevante.

#### *Popolazione pediatrica*

Le esposizioni a ledipasvir, sofosbuvir e GS-331007 in pazienti pediatriche di età pari o superiore a 3 anni erano simili a quelle degli adulti ottenute da studi di fase 2/3, dopo la somministrazione di ledipasvir/sofosbuvir. Gli intervalli di confidenza al 90% dei minimi quadrati geometrici indicano rapporti per i tutti i parametri PK di interesse compresi nei limiti di somiglianza predefiniti inferiori a 2 volte (da 50% a 200%), ad eccezione di C<sub>tau</sub> di ledipasvir in pazienti pediatriche di 12 anni ed oltre, il quale era superiore dell'84% ( IC al 90%: da 168% a 203% ) e non era considerato clinicamente rilevante.

La farmacocinetica di ledipasvir, sofosbuvir e GS-331007 non è stata stabilita in pazienti pediatriche di età <3 anni (vedere paragrafo 4.2).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

#### Ledipasvir

Non sono stati individuati organi bersaglio di tossicità negli studi condotti con ledipasvir nel ratto e nel cane a esposizioni AUC superiori di circa 7 volte rispetto all'esposizione nell'uomo alla dose clinica raccomandata.

Ledipasvir non è risultato genotossico in una serie di test *in vitro* o *in vivo* comprendenti mutagenicità batterica, aberrazione cromosomica con linfociti umani del sangue periferico e test del micronucleo nel ratto *in vivo*.

Ledipasvir non è risultato cancerogeno nello studio di 26 settimane su topi transgenici rasH2 e negli studi di carcinogenicità di 2 anni su ratti a esposizioni fino a 26 volte superiori nei topi e 8 volte superiori nei ratti rispetto all'esposizione nell'uomo.

Ledipasvir non ha avuto effetti avversi sull'accoppiamento e sulla fertilità. Nei ratti femmina, il numero medio di corpi lutei e sedi d'impianto è stato leggermente ridotto a esposizioni materne superiori di 6 volte rispetto all'esposizione nell'uomo alla dose clinica raccomandata. Al livello al quale non è stato osservato alcun effetto, l'esposizione AUC a ledipasvir è stata superiore rispettivamente di circa 7 e 3 volte nei maschi e nelle femmine rispetto all'esposizione nell'uomo alla dose clinica raccomandata.

Non sono stati osservati effetti teratogeni negli studi di tossicità dello sviluppo condotti con ledipasvir nel ratto e nel coniglio.

In uno studio pre- e postnatale nel ratto, a una dose materna tossica, la prole in fase di sviluppo ha presentato in media una riduzione del peso corporeo e dell'aumento del peso corporeo in caso di esposizione *in utero* (tramite somministrazione alla madre) e durante l'allattamento (tramite latte materno) a un'esposizione materna superiore di 4 volte rispetto all'esposizione nell'uomo alla dose clinica raccomandata. Nella prole non vi sono stati effetti sulla sopravvivenza, sullo sviluppo fisico e comportamentale e sulla capacità riproduttiva a esposizioni materne simili all'esposizione nell'uomo alla dose clinica raccomandata.



Quando somministrato ai ratti durante l'allattamento, ledipasvir è stato riscontrato nel plasma dei ratti allattati, verosimilmente a causa dell'escrezione di ledipasvir nel latte.

#### Valutazione del rischio ambientale (ERA)

Studi di valutazione del rischio ambientale hanno mostrato che ledipasvir ha il potenziale di essere molto persistente e molto bioaccumulabile ( vPvB) nell'ambiente ( vedere paragrafo 6.6).

#### Sofosbuvir

In studi di tossicologia a dosi ripetute sul ratto e sul cane, dosi elevate di una miscela diastereoisomerica 1:1 hanno causato effetti avversi epatici (cane) e cardiaci (ratto) e reazioni gastrointestinali (cane). Non è stato possibile rilevare l'esposizione a sofosbuvir in studi su roditori probabilmente a causa dell'elevata attività delle esterasi; l'esposizione al principale metabolita GS-331007 a dosi che causano effetti avversi è stata tuttavia superiore di 16 volte (ratto) e 71 volte (cane) rispetto all'esposizione clinica a 400 mg di sofosbuvir. Non sono stati osservati referti epatici e cardiaci in studi di tossicità cronica a esposizioni superiori di 5 volte (ratto) e 16 volte (cane) rispetto all'esposizione clinica. Non sono stati osservati referti epatici e cardiaci negli studi di carcinogenicità della durata di 2 anni a esposizioni superiori di 17 volte (topo) e 9 volte (ratto) rispetto all'esposizione clinica.

Sofosbuvir non è risultato genotossico in una serie di test *in vitro* o *in vivo* comprendenti mutagenicità batterica, aberrazione cromosomica con linfociti umani del sangue periferico e test del micronucleo nel topo *in vivo*.

Studi di cancerogenicità sul topo e sul ratto non indicano alcun potenziale cancerogeno di sofosbuvir somministrato a dosi fino a 600 mg/kg/die nel topo e a 750 mg/kg/die nel ratto. L'esposizione a GS-331007 in questi studi è stata superiore fino a 17 volte (topo) e 9 volte (ratto) rispetto all'esposizione clinica a 400 mg di sofosbuvir.

Sofosbuvir non ha avuto effetti sulla vitalità embrio-fetale o sulla fertilità nel ratto e non è stato teratogeno in studi sullo sviluppo del ratto e del coniglio. Non sono stati riferiti effetti avversi sul comportamento, sulla riproduzione o sullo sviluppo della prole nel ratto. In studi sul coniglio, l'esposizione a sofosbuvir è stata superiore di 6 volte rispetto all'esposizione clinica prevista. In studi sul ratto non è stato possibile determinare l'esposizione a sofosbuvir ma i margini di esposizione basati sul principale metabolita umano erano superiori di circa 5 volte rispetto all'esposizione clinica a 400 mg di sofosbuvir.

Il materiale derivato da sofosbuvir è stato trasferito attraverso la placenta in ratti gravidi e nel latte di ratti che allattavano.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Copovidone  
Lattosio monoidrato  
Cellulosa microcristallina  
Croscarmellosa sodica  
Silice anidra colloidale  
Magnesio stearato

#### Film di rivestimento

Polivinil alcool parzialmente idrolizzato

Biossido di titanio

Macrogol

Talco

Lacca alluminio giallo tramonto FCF (E110) (solo Harvoni 90 mg/400 mg compresse rivestite con film)

#### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

#### **6.3 Periodo di validità**

6 anni.

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Le compresse di Harvoni sono disponibili in flaconi in polietilene ad alta densità (HDPE) con chiusura in polipropilene a prova di bambino, contenenti 28 compresse rivestite con film con gel di silice come agente essiccante e spirale in poliestere.

Sono disponibili le seguenti confezioni:

- scatole esterne contenenti 1 flacone da 28 compresse rivestite con film
- e solo per le compresse da 90 mg/400 mg; scatole esterne contenenti 84 (3 flaconi da 28) compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Questo medicinale può rappresentare un rischio per l'ambiente( vedere paragrafo 5.3)

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Gilead Sciences Ireland UC

Carrigtohill

County Cork, T45 DP77

Irlanda

### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/14/958/001

**EU/1/14/958/002**

EU/1/14/958/003

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 17 novembre 2014

Data del rinnovo più recente: 01 agosto 2019

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Harvoni 33,75 mg/150 mg granulato rivestito in bustina  
Harvoni 45 mg/200 mg granulato rivestito in bustina

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Harvoni 33,75 mg/150 mg granulato rivestito in bustina

Ogni bustina contiene 33,75 mg di ledipasvir e 150 mg di sofosbuvir.

Eccipienti con effetti noti

Ogni bustina contiene 220 mg di lattosio (come monoidrato).

Harvoni 45 mg/200 mg granulato rivestito in bustina

Ogni bustina contiene 45 mg di ledipasvir e 200 mg di sofosbuvir.

Eccipienti con effetti noti

Ogni bustina contiene 295 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Granulato rivestito in bustina.

Granulato rivestito in bustina, di colore arancione.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Harvoni è indicato per il trattamento dell'epatite C cronica (chronic hepatitis C, CHC) in pazienti adulti e pediatrici di età pari o superiore a 3 anni (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

Per l'attività specifica per il genotipo del virus dell'epatite C (HCV), vedere paragrafi 4.4 e 5.1.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento con Harvoni deve essere iniziato e monitorato da un medico esperto nella gestione dei pazienti affetti da CHC.

Posologia

La dose raccomandata di Harvoni nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 3 anni si basa sul peso (come indicato nella Tabella 2) e può essere assunta con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2).

**Tabella 1: Durata raccomandata del trattamento con Harvoni e uso raccomandato di ribavirina in co-somministrazione per alcuni sottogruppi**

Popolazione di pazienti (inclusi i pazienti con co-infezione da HIV)	Trattamento e durata
<i>Pazienti adulti e pediatrici di età pari o superiore a 3 anni<sup>a</sup> con CHC di genotipo 1, 4, 5 o 6</i>	
Pazienti senza cirrosi	Harvoni per 12 settimane. - Harvoni per 8 settimane può essere preso in considerazione nei pazienti con infezione da genotipo 1 non precedentemente trattati (vedere paragrafo 5.1, studio ION-3).
Pazienti con cirrosi compensata	Harvoni + ribavirina <sup>b,c</sup> per 12 settimane o Harvoni (senza ribavirina) per 24 settimane.  - Harvoni (senza ribavirina) per 12 settimane può essere preso in considerazione per i pazienti giudicati a basso rischio di progressione clinica della malattia e che hanno opzioni successive di ripetizione del trattamento (vedere paragrafo 4.4).
Pazienti in fase post-trapianto di fegato, senza cirrosi o con cirrosi compensata	Harvoni + ribavirina <sup>b,c</sup> per 12 settimane (vedere paragrafo 5.1). - Harvoni (senza ribavirina) per 12 settimane (in pazienti senza cirrosi) o 24 settimane (in pazienti con cirrosi) può essere preso in considerazione per i pazienti non eleggibili o intolleranti a ribavirina.
Pazienti con cirrosi scompensata, indipendentemente dallo stato del trapianto	Harvoni + ribavirina <sup>d</sup> per 12 settimane (vedere paragrafo 5.1). - Harvoni (senza ribavirina) per 24 settimane può essere preso in considerazione per i pazienti non eleggibili o intolleranti a ribavirina.
<i>Pazienti adulti e pediatrici di età pari o superiore a 3 anni<sup>a</sup> con CHC di genotipo 3</i>	
Pazienti con cirrosi compensata e/o con fallimento della terapia precedente	Harvoni + ribavirina <sup>b</sup> per 24 settimane (vedere paragrafi 4.4 e 5.1).

a Vedere la Tabella 2 per le raccomandazioni relative al dosaggio di Harvoni in base al peso corporeo per i pazienti pediatrici di età pari o superiore a 3 anni.

b Adulti: ribavirina in base al peso corporeo (<75 kg = 1.000 mg e ≥75 kg = 1.200 mg), somministrata per via orale, suddivisa in due dosi, con del cibo.

c Pazienti pediatrici: per le raccomandazioni riguardo al dosaggio di ribavirina, vedere la Tabella 4 sotto riportata.

d Per le raccomandazioni riguardo al dosaggio di ribavirina nei pazienti adulti con cirrosi scompensata, vedere la Tabella 3 sotto riportata.

**Tabella 2: Dosaggio nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 3 anni che assumono Harvoni granulato orale\***

Peso corporeo (kg)	Dosaggio del granulato orale in bustina	Dose giornaliera di ledipasvir/sofosbuvir
≥ 35	due bustine di granulato da 45 mg/200 mg una volta al giorno	90 mg/400 mg/die
da 17 a <35	una bustina di granulato da 45 mg/200 mg una volta al giorno	45 mg/200 mg/die
<17	una bustina di granulato da 33,75 mg/150 mg una volta al giorno	33,75 mg/150 mg/die

\* Harvoni è disponibile anche come compresse rivestite con film da 45 mg/200 mg e 90 mg/400 mg (vedere paragrafo 5.1). Per Harvoni compresse rivestite con film fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.

**Tabella 3: Guida per il dosaggio di ribavirina quando somministrata con Harvoni in pazienti adulti con cirrosi scompensata**

Paziente	Dose di ribavirina*
Cirrosi classe B secondo la classificazione di Child-Pugh-Turcotte (CPT) in fase pre-trapianto	1.000 mg al giorno per pazienti <75 kg e 1.200 mg per pazienti di peso ≥75 kg
Cirrosi classe C secondo CPT in fase pre-trapianto	Dose iniziale di 600 mg che può essere titolata fino a un massimo di 1.000/1.200 mg (1.000 mg per pazienti di peso <75 kg e 1.200 mg per pazienti di peso ≥75 kg), se ben tollerata. Se la dose iniziale non è ben tollerata, la dose deve essere ridotta secondo quanto clinicamente indicato in base ai livelli di emoglobina
Cirrosi classe B o C secondo CPT in fase post-trapianto	

\* Se non è possibile raggiungere una dose più normalizzata di ribavirina (per peso e funzione renale) per motivi di tollerabilità, è necessario prendere in considerazione 24 settimane di Harvoni + ribavirina per ridurre al minimo il rischio di recidiva.

Per gli adulti, quando viene aggiunta ribavirina ad Harvoni, fare riferimento anche al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ribavirina.

In pazienti pediatriche di età pari o superiore a 3 anni, si raccomanda il seguente dosaggio di ribavirina nei casi in cui la ribavirina è divisa in due dosi giornaliere e somministrata con il cibo:

**Tabella 4: Guida per il dosaggio di ribavirina quando somministrata con Harvoni in pazienti pediatriche di età pari o superiore a 3 anni.**

Peso corporeo kg	Dose di ribavirina*
<47	15 mg/kg/die
47-49	600 mg/die
50-65	800 mg/die
66-74	1000 mg/die
> o = 75	1200 mg/die

\* La dose giornaliera di ribavirina si basa sul peso corporeo e deve essere somministrata oralmente in due dosi divise somministrate con il cibo.

#### *Modifiche della dose di ribavirina in adulti che assumono 1.000-1.200 mg al giorno*

Qualora Harvoni sia usato in associazione con ribavirina e un paziente presenti una reazione avversa seria potenzialmente correlata a ribavirina, la dose di ribavirina deve essere modificata o la somministrazione deve essere interrotta, se necessario, fino a che la reazione avversa non sia regredita o risulti di minore entità. Nella Tabella 5 sono riportate indicazioni sulle modifiche della dose e l'interruzione della somministrazione sulla base della concentrazione di emoglobina e della funzione cardiaca del paziente.

**Tabella 5: Indicazioni sulle modifiche della dose di ribavirina in caso di co-somministrazione con Harvoni negli adulti**

Analisi di laboratorio	Ridurre la dose di ribavirina a 600 mg/die se:	Interrompere la somministrazione di ribavirina se:
Emoglobina nei pazienti senza patologia cardiaca	<10 g/dL	<8,5 g/dL
Emoglobina nei pazienti con patologia cardiaca stabile all'anamnesi	riduzione dell'emoglobina ≥2 g/dL in un qualsiasi periodo di 4 settimane del trattamento	<12 g/dL nonostante 4 settimane a dose ridotta

Una volta interrotta la somministrazione di ribavirina a causa di un'anomalia delle analisi di laboratorio o di una manifestazione clinica, si può tentare di riprendere la somministrazione di ribavirina a 600 mg al giorno e quindi di aumentare la dose a 800 mg al giorno. Non è raccomandato, tuttavia, di aumentare la dose di ribavirina fino al valore originario (1.000 mg-1.200 mg al giorno).

#### *Popolazione pediatrica di età <3 anni*

La sicurezza e l'efficacia di Harvoni in pazienti pediatrici di età <3 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### *Dose dimenticata*

I pazienti devono essere informati che, in caso di vomito entro 5 ore dall'assunzione, devono assumere un'altra dose. In caso di vomito dopo più di 5 ore dall'assunzione non è necessario prendere alcuna dose aggiuntiva (vedere paragrafo 5.1).

Se viene dimenticata una dose e ciò avviene entro 18 ore dal normale orario di assunzione, i pazienti devono essere informati di assumere un'altra dose appena possibile; la dose successiva deve poi essere assunta all'orario abituale. Se viene dimenticata una dose e ciò avviene dopo più di 18 ore, i pazienti devono essere informati di attendere e assumere la dose successiva all'orario abituale. I pazienti devono essere informati di non assumere una dose doppia.

#### *Anziani*

Un aggiustamento della dose nei pazienti anziani non è giustificato (vedere paragrafo 5.2).

#### *Compromissione renale*

Nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata non è necessario alcun aggiustamento della dose per Harvoni.

I dati sulla sicurezza in pazienti con severa compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare stimata [*estimated glomerular filtration rate*, eGFR] <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) e nefropatia terminale (*end stage renal disease*, ESRD) che rende necessaria la dialisi, sono limitati. Harvoni può essere utilizzato in questi pazienti senza aggiustamento della dose quando non sono disponibili altre opzioni di trattamento rilevanti (vedere paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2).

#### *Compromissione epatica*

Nei pazienti con compromissione epatica lieve, moderata o severa (classe A, B o C secondo Child-Pugh-Turcotte [CPT]) non è necessario alcun aggiustamento della dose per Harvoni (vedere paragrafo 5.2). La sicurezza e l'efficacia di ledipasvir/sofosbuvir nei pazienti con cirrosi scompensata sono state stabilite (vedere paragrafo 5.1).

#### Modo di somministrazione

Per uso orale.

Harvoni può essere assunto con o senza cibo.

Per facilitare la deglutizione di Harvoni granulato orale è possibile utilizzare cibo o acqua, come di seguito descritto. In alternativa, Harvoni può essere deglutito senza cibo o acqua.

#### *Assunzione di Harvoni granulato con cibo per facilitare la deglutizione*

Per l'assunzione con del cibo per facilitare la deglutizione del granulato, i pazienti devono essere istruiti a versare il granulato in uno o più cucchiaini di cibo morbido non acidificante a temperatura ambiente o inferiore. I pazienti devono essere istruiti ad assumere Harvoni granulato entro 30 minuti dopo averlo delicatamente miscelato con il cibo e a deglutire l'intero contenuto senza masticarlo per evitare un gusto amaro. Esempi di cibi non acidificanti includono sciroppo di cioccolato, purè di patate e gelato.

#### *Assunzione di Harvoni granulato con acqua per facilitare la deglutizione*

Per l'assunzione con acqua, i pazienti devono essere informati che il granulato può essere versato direttamente in bocca e deglutito con acqua.

#### *Assunzione di Harvoni granulato senza cibo o acqua*

Per l'assunzione senza cibo o acqua, i pazienti devono essere informati che il granulato può essere versato direttamente in bocca e deglutito. I pazienti devono essere istruiti a deglutire l'intero contenuto senza masticarlo (vedere paragrafo 5.2).

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Co-somministrazione con rosuvastatina (vedere paragrafo 4.5).

#### Uso con potenti induttori della P-gp

Medicinali che sono potenti induttori della glicoproteina P (P-gp) nell'intestino (carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifampicina, rifabutina e ivermectina). La somministrazione concomitante riduce in misura significativa le concentrazioni plasmatiche di ledipasvir e sofosbuvir e può determinare una perdita dell'efficacia di Harvoni (vedere paragrafo 4.5).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Harvoni non deve essere somministrato in associazione con altri medicinali contenenti sofosbuvir.

#### Attività specifica per il genotipo

Per quanto riguarda i regimi raccomandati con genotipi HCV diversi, vedere paragrafo 4.2. Per quanto riguarda l'attività virologica e clinica specifica per il genotipo, vedere paragrafo 5.1.

I dati clinici a supporto dell'uso di Harvoni in adulti con infezione da HCV di genotipo 3 sono limitati (vedere paragrafo 5.1). L'efficacia relativa di un regime di 12 settimane costituito da ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina in confronto a un regime di 24 settimane con sofosbuvir + ribavirina non è stata studiata. Una terapia conservativa di 24 settimane è consigliata in tutti i pazienti con genotipo 3 precedentemente trattati e nei pazienti con genotipo 3 naïve al trattamento e affetti da cirrosi (vedere paragrafo 4.2). Nell'infezione con genotipo 3, l'uso di Harvoni (sempre in associazione con ribavirina) deve essere considerato solo per i pazienti considerati ad alto rischio di progressione clinica della malattia e che non dispongono di opzioni alternative di trattamento.

I dati clinici a supporto dell'uso di Harvoni in adulti con infezione da HCV di genotipo 2 e 6 sono limitati (vedere paragrafo 5.1).

#### Bradycardia severa e arresto cardiaco

Casi di bradicardia severa e arresto cardiaco con esito potenzialmente fatale sono stati osservati quando i regimi contenenti sofosbuvir sono usati in associazione con amiodarone. La bradicardia si è generalmente manifestata entro ore o giorni, ma nuovi casi sono stati osservati anche dopo periodi più lunghi, per lo più fino a 2 settimane dopo l'inizio del trattamento per l'HCV.

Nei pazienti trattati con Harvoni amiodarone deve essere usato solo quando le terapie antiaritmiche alternative non sono tollerate o sono controindicate.

Nel caso in cui si consideri necessario l'uso concomitante di amiodarone, si raccomanda il monitoraggio cardiaco dei pazienti in contesto ospedaliero per le prime 48 ore di co-somministrazione; successivamente, il monitoraggio ambulatoriale o l'autovalutazione della frequenza cardiaca devono essere effettuati tutti i giorni per almeno le prime 2 settimane di trattamento.

A causa della lunga emivita di amiodarone, il monitoraggio cardiaco secondo le indicazioni sopra riportate deve essere previsto anche per i pazienti che hanno interrotto il trattamento con amiodarone negli ultimi mesi e devono iniziare il trattamento con Harvoni.



Tutti i pazienti trattati in concomitanza o di recente con amiodarone devono essere avvertiti dei sintomi di bradicardia e blocco cardiaco e avvisati di rivolgersi al medico con urgenza nel caso in cui compaiano.

#### Uso nei pazienti diabetici

I pazienti diabetici possono manifestare un miglioramento nel controllo del glucosio, che potenzialmente può causare ipoglicemia sintomatica, dopo l'inizio del trattamento antivirale ad azione diretta contro il virus dell'epatite C. I livelli di glucosio dei pazienti diabetici che iniziano la terapia antivirale ad azione diretta devono essere attentamente monitorati, in particolare nei primi 3 mesi, e la terapia antidiabetica deve essere modificata qualora necessario. Il medico che ha in cura il paziente diabetico deve essere informato nel momento in cui viene iniziata la terapia antivirale ad azione diretta.

#### Co-infezione HCV/HBV (virus dell'epatite B)

Casi di riattivazione del virus dell'epatite B (HBV), alcuni dei quali fatali, sono stati riportati durante o dopo il trattamento con agenti antivirali ad azione diretta. Il test di accertamento dell'HBV deve essere eseguito in tutti i pazienti prima dell'inizio del trattamento. I pazienti con co-infezione HBV/HCV sono a rischio di riattivazione di HBV e devono quindi essere monitorati e gestiti in accordo alle attuali linee guida cliniche.

#### Trattamento di pazienti con esposizione precedente ad antivirali anti-HCV ad azione diretta

Nei pazienti che non rispondono al trattamento con ledipasvir/sofosbuvir, si osserva, nella maggior parte dei casi, una selezione di mutazioni dell'NS5A associate a resistenza che riducono in misura significativa la suscettibilità a ledipasvir (vedere paragrafo 5.1). Dati limitati indicano che queste mutazioni dell'NS5A non presentano reversione al *follow-up* a lungo termine. Al momento non vi sono dati a supporto dell'efficacia di una ripetizione del trattamento nei pazienti che non hanno risposto a ledipasvir/sofosbuvir con un successivo regime contenente un inibitore dell'NS5A. Parimenti, al momento non vi sono dati a supporto dell'efficacia degli inibitori della proteasi NS3/4A in pazienti che non hanno risposto a una terapia precedente comprendente un inibitore della proteasi NS3/4A. Questi pazienti possono quindi necessitare di un trattamento con altre classi di medicinali per l'eliminazione dell'infezione da HCV. Pertanto, si consideri l'opportunità di un trattamento prolungato per i pazienti con successive opzioni di ripetizione del trattamento incerte.

#### Compromissione renale

I dati sulla sicurezza nei pazienti con compromissione renale severa (velocità di filtrazione glomerulare stimata [*estimated glomerular filtration rate*, eGFR] <30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) e con ESRD che richiede emodialisi, sono limitati. Harvoni può essere utilizzato in questi pazienti senza aggiustamento della dose quando non sono disponibili altre opzioni di trattamento rilevanti (vedere paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2). Quando Harvoni è usato in associazione con ribavirina, fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ribavirina per i pazienti con clearance della creatinina (CrCl) <50 mL/min (vedere paragrafo 5.2).

#### Adulti con cirrosi scompensata e/o che sono in attesa di trapianto di fegato o sono in fase post-trapianto

L'efficacia di ledipasvir/sofosbuvir nei pazienti con infezione da HCV di genotipo 5 e 6 con cirrosi scompensata e/o in attesa di trapianto di fegato o in fase post-trapianto non è stata studiata. Il trattamento con Harvoni deve essere guidato dalla valutazione dei potenziali benefici e rischi per il singolo paziente.

### Uso con induttori moderati della P-gp

I medicinali che sono induttori moderati della P-gp nell'intestino (ad es. oxcarbazepina) possono ridurre le concentrazioni plasmatiche di ledipasvir e sofosbuvir, con conseguente ridotto effetto terapeutico di Harvoni. La somministrazione congiunta di questi medicinali con Harvoni non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

### Uso con alcuni regimi antiretrovirali per l'HIV

Harvoni ha dimostrato di aumentare l'esposizione a tenofovir, in particolare quando usato insieme a un regime anti-HIV contenente tenofovir disoproxil fumarato e un potenziatore farmacocinetico (ritonavir o cobicistat). La sicurezza di tenofovir disoproxil fumarato in caso di utilizzo di Harvoni con un potenziatore farmacocinetico non è stata stabilita. I potenziali rischi e benefici associati alla co-somministrazione di Harvoni e della compressa combinata a dose fissa contenente elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o tenofovir disoproxil fumarato assunti congiuntamente a un inibitore della proteasi dell'HIV potenziato (ad es. atazanavir o darunavir) devono essere presi in considerazione, specialmente nei pazienti a maggior rischio di disfunzione renale. I pazienti che assumono Harvoni congiuntamente a elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o a tenofovir disoproxil fumarato e un inibitore della proteasi dell'HIV potenziato devono essere monitorati per eventuali reazioni avverse associate a tenofovir. Si rimanda al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di tenofovir disoproxil fumarato, emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato per le raccomandazioni sul monitoraggio renale.

### Uso con inibitori della HMG-CoA reduttasi

La co-somministrazione di Harvoni e inibitori della HMG-CoA reduttasi (statine) può aumentare in misura significativa la concentrazione della statina, con conseguente aumento del rischio di miopatia e rabdomiolisi (vedere paragrafo 4.5).

### Popolazione pediatrica

L'uso di Harvoni non è raccomandato in pazienti pediatrici di età <3 anni perché la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite in tale popolazione.

### Eccipienti

Harvoni contiene il colorante azoico giallo tramonto FCF (E110), che può causare reazioni allergiche. Inoltre, contiene lattosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit totale di lattasi, o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per bustina, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Poiché Harvoni contiene ledipasvir e sofosbuvir, qualsiasi interazione identificata con questi singoli principi attivi può verificarsi con Harvoni.

### Potenziale effetto di Harvoni su altri medicinali

Ledipasvir è un inibitore *in vitro* del trasportatore dei farmaci P-gp e della proteina di resistenza del tumore mammario (*breast cancer resistance protein*, BCRP) e può aumentare l'assorbimento intestinale dei substrati di questi trasportatori se somministrati in concomitanza.

### Potenziale effetto di altri medicinali su Harvoni

Ledipasvir e sofosbuvir sono substrati del trasportatore dei farmaci P-gp e della BCRP, al contrario di GS-331007.

I medicinali che sono potenti induttori della P-gp (carbamazepina, fenobarbital, fenitoina, rifampicina, rifabutina e iperico,) possono ridurre in misura significativa le concentrazioni plasmatiche di ledipasvir e sofosbuvir, con conseguente ridotto effetto terapeutico di ledipasvir/sofosbuvir, e sono quindi controindicati con Harvoni (vedere paragrafo 4.3). I medicinali che sono induttori moderati della P-gp nell'intestino (ad es. oxcarbazepina) possono ridurre le concentrazioni plasmatiche di ledipasvir e sofosbuvir, con conseguente ridotto effetto terapeutico di Harvoni. La somministrazione congiunta di questi medicinali con Harvoni non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4). La co-somministrazione con medicinali che inibiscono P-gp e/o BCRP può aumentare le concentrazioni plasmatiche di ledipasvir e sofosbuvir senza che aumenti la concentrazione plasmatica di GS-331007; Harvoni può essere somministrato in associazione con gli inibitori di P-gp e/o BCRP. Non sono attese interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti con ledipasvir/sofosbuvir mediate dagli enzimi CYP450 o UGT1A1.

### Pazienti trattati con antagonisti della vitamina K

Si raccomanda di eseguire un attento monitoraggio dell'INR (International Normalised Ratio, INR), poiché possono verificarsi alterazioni della funzione epatica durante il trattamento con Harvoni.

### Impatto degli antivirali ad azione diretta sui medicinali metabolizzati nel fegato

Le alterazioni della funzione epatica durante la terapia con antivirali ad azione diretta, correlate all'eliminazione del virus dell'HCV, possono influenzare la farmacocinetica dei medicinali che vengono metabolizzati nel fegato (ad es. agenti immunosoppressivi come gli inibitori della calcineurina).

### Interazioni tra Harvoni e altri medicinali

La Tabella 6 riporta un elenco delle interazioni farmacologiche note o potenzialmente clinicamente significative (dove l'intervallo di confidenza [*confidence interval*, CI] al 90% del rapporto della media geometrica dei minimi quadrati [*geometric least-squares mean*, GLSM] è rimasto entro “↔” o è stato superiore “↑” o inferiore “↓” ai limiti di equivalenza prestabiliti). Le interazioni farmacologiche descritte si basano sugli studi condotti con ledipasvir/sofosbuvir o con ledipasvir e sofosbuvir come agenti singoli, oppure costituiscono interazioni farmacologiche previste che possono verificarsi con ledipasvir/sofosbuvir. La tabella non è esaustiva.

**Tabella 6: Interazioni tra Harvoni e altri medicinali**

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Harvoni
<b>MEDICINALI CHE RIDUCONO L'ACIDITÀ</b>		
		La solubilità di ledipasvir diminuisce con l'aumento del pH. Si prevede che i medicinali che aumentano il pH gastrico riducano la concentrazione di ledipasvir.
<i>Antiacidi</i>		
Ad es. idrossido di alluminio o di magnesio; carbonato di calcio	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↓ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Aumento del pH gastrico)	Si raccomanda di lasciar trascorrere 4 ore tra la somministrazione dell'antiacido e la somministrazione di Harvoni.
<i>Antagonisti dei recettori H<sub>2</sub></i>		
Famotidina (dose singola da 40 mg)/ledipasvir (dose singola da 90 mg) <sup>c</sup> /sofosbuvir (dose singola da 400 mg) <sup>c, d</sup>  Famotidina somministrata contemporaneamente a 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 del pH gastrico)	Gli antagonisti dei recettori H <sub>2</sub> possono essere somministrati contemporaneamente o a distanza da Harvoni a una dose che non ecceda dosi equivalenti a 40 mg di famotidina due volte al giorno.
Famotidina (dose singola da 40 mg)/ledipasvir (dose singola da 90 mg)/sofosbuvir (dose singola da 400 mg) <sup>c, d</sup>  Famotidina somministrata 12 ore prima di 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 del pH gastrico)	

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Harvoni
<b>Inibitori della pompa protonica</b>		
Omeprazolo (20 mg una volta al giorno)/ledipasvir (dose singola da 90 mg) <sup>c</sup> /sofosbuvir (dose singola da 400 mg) <sup>c</sup>  Omeprazolo somministrato contemporaneamente a Harvoni  Lansoprazolo <sup>c</sup> Rabeprazolo <sup>c</sup> Pantoprazolo <sup>c</sup> Esomeprazolo <sup>c</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 del pH gastrico)	Gli inibitori della pompa protonica a dosi equivalenti a 20 mg di omeprazolo possono essere somministrati contemporaneamente a Harvoni. Gli inibitori della pompa protonica non devono essere assunti prima di Harvoni.
<b>ANTIARITMICI</b>		
Amiodarone	Effetto sulle concentrazioni di amiodarone, sofosbuvir e ledipasvir sconosciuti.	La co-somministrazione di amiodarone insieme a regimi contenenti sofosbuvir può provocare bradicardia sintomatica severa. Utilizzare solo in assenza di terapie alternative. Si raccomanda un attento monitoraggio in caso di somministrazione di questo medicinale in concomitanza con Harvoni (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).
Digossina	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↑ Digossina ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Inibizione della P-gp)	La co-somministrazione di Harvoni con digossina può aumentare la concentrazione di digossina. È necessaria cautela e si raccomanda il monitoraggio della concentrazione terapeutica di digossina qualora questa venga somministrata in associazione con Harvoni.
<b>ANTICOAGULANTI</b>		
Dabigatran etexilato	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↑ Dabigatran ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Inibizione della P-gp)	Si raccomanda il monitoraggio clinico, ricercando segni di sanguinamento e anemia, quando dabigatran etexilato è somministrato in associazione con Harvoni. Un test di coagulazione aiuta a identificare i pazienti a maggior rischio di sanguinamento dovuto a una maggiore esposizione a dabigatran.
Antagonisti della vitamina K	Interazione non studiata.	Si raccomanda di eseguire un attento monitoraggio dell'INR durante il trattamento con tutti gli antagonisti della vitamina K. Tale raccomandazione è motivata dalle alterazioni della funzione epatica durante il trattamento con Harvoni.
<b>ANTICONVULSIVI</b>		
Fenobarbital Fenitoina	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Induzione della P-gp)	Harvoni è controindicato con fenobarbital e fenitoina (vedere paragrafo 4.3).

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Harvoni
Carbamazepina	<p>Interazione non studiata.</p> <p><i>Effetto atteso:</i> ↓ Ledipasvir</p> <p><i>Effetto osservato:</i> Sofosbuvir ↓ C<sub>max</sub> 0,52 (0,43; 0,62) ↓ AUC 0,52 (0,46; 0,59) C<sub>min</sub> (NA)</p> <p>GS 331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,04 (0,97; 1,11) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,04) C<sub>min</sub> (NA)</p> <p>(Induzione della P-gp)</p>	Harvoni è controindicato con carbamazepina (vedere paragrafo 4.3).
Oxcarbazepina	<p>Interazione non studiata.</p> <p><i>Effetto atteso:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p> <p>(Induzione della P-gp)</p>	Si prevede che la co-somministrazione di Harvoni con oxcarbazepina riduca la concentrazione di ledipasvir e sofosbuvir, con conseguente riduzione dell'effetto terapeutico di Harvoni. Tale somministrazione congiunta non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
<b>ANTIMICOBATTERICI</b>		
Rifampicina (600 mg una volta al giorno)/ ledipasvir (dose singola da 90 mg) <sup>d</sup>	<p>Interazione non studiata.</p> <p><i>Effetto atteso:</i> Rifampicina ↔ C<sub>max</sub> ↔ AUC ↔ C<sub>min</sub></p> <p><i>Effetto osservato:</i> Ledipasvir ↓ C<sub>max</sub> 0,65 (0,56; 0,76) ↓ AUC 0,41 (0,36; 0,48)</p> <p>(Induzione della P-gp)</p>	Harvoni è controindicato con rifampicina (vedere paragrafo 4.3).
Rifampicina (600 mg una volta al giorno)/ sofosbuvir (dose singola da 400 mg) <sup>d</sup>	<p>Interazione non studiata.</p> <p><i>Effetto atteso:</i> Rifampicina ↔ C<sub>max</sub> ↔ AUC ↔ C<sub>min</sub></p> <p><i>Effetto osservato:</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>(Induzione della P-gp)</p>	

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Harvoni
Rifabutina	<p>Interazione non studiata.</p> <p><i>Effetto atteso:</i> ↓ Ledipasvir</p> <p><i>Effetto osservato:</i> Sofosbuvir ↓ C<sub>max</sub> 0,64 (0,53; 0,77) ↓ AUC 0,76 (0,63; 0,91) C<sub>min</sub> (NA)</p> <p>GS 331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,15 (1,03; 1,27) ↔ AUC 1,03 (0,95; 1,12) C<sub>min</sub> (NA)</p> <p>(Induzione della P-gp)</p>	Harvoni è controindicato con rifabutina (vedere paragrafo 4.3).
Rifapentina	<p>Interazione non studiata.</p> <p><i>Effetto atteso:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p> <p>(Induzione della P-gp)</p>	Si prevede che la co-somministrazione di Harvoni con rifapentina riduca la concentrazione di ledipasvir e sofosbuvir, con conseguente riduzione dell'effetto terapeutico di Harvoni. Tale co-somministrazione non è raccomandata.
<b>SEDATIVI/IPNOTICI</b>		
<p>Midazolam (dose singola da 2,5 mg)/ ledipasvir (dose singola da 90 mg)</p> <p>Ledipasvir (90 mg una volta al giorno)</p>	<p><i>Effetto osservato:</i> Midazolam ↔ C<sub>max</sub> 1,07 (1,00; 1,14) ↔ AUC 0,99 (0,95; 1,04) (Inibizione di CYP3A)</p> <p>Midazolam ↔ C<sub>max</sub> 0,95 (0,87; 1,04) ↔ AUC 0,89 (0,84; 0,95) (Induzione di CYP3A)</p> <p><i>Effetto atteso:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p>	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per Harvoni o midazolam.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Harvoni
<b>ANTIVIRALI ANTI-HIV: INIBITORI DELLA TRASCRITTASI INVERSA</b>		
Efavirenz/ emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato (600 mg/ 200 mg/ 300 mg/ una volta al giorno)/ ledipasvir (90 mg una volta al giorno) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg una volta al giorno) <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>	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per Harvoni o efavirenz/ emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato.
Emtricitabina/ rilpivirina/ tenofovir disoproxil fumarato (200 mg/ 25 mg/ 300 mg una volta al giorno)/ ledipasvir (90 mg una volta al giorno) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg una volta al giorno) <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>	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per Harvoni o emtricitabina/ rilpivirina/ tenofovir disoproxil fumarato.



Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Harvoni
Abacavir/ lamivudina (600 mg/ 300 mg una volta al giorno)/ ledipasvir (90 mg una volta al giorno) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg una volta al giorno) <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>	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per Harvoni o abacavir/ lamivudina.
<b>ANTIVIRALI ANTI-HIV: INIBITORI DELLE PROTEASI DELL'HIV</b>		
Atazanavir potenziato con ritonavir (300 mg/ 100 mg una volta al giorno)/ ledipasvir (90 mg una volta al giorno) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg una volta al giorno) <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>Non è necessario alcun aggiustamento della dose per Harvoni o atazanavir (potenziato con ritonavir).</p> <p>Per l'associazione di tenofovir/emtricitabina + atazanavir/ritonavir, vedere quanto sotto riportato.</p>

<b>Medicinale per area terapeutica</b>	<b>Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub><sup>a,b</sup></b>	<b>Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Harvoni</b>
<p>Atazanavir potenziato con ritonavir (300 mg/ 100 mg una volta al giorno) + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (200 mg/ 300 mg una volta al giorno/ ledipasvir (90 mg una volta al giorno)<sup>c/</sup> sofosbuvir (400 mg una volta al giorno)<sup>c, d</sup></p> <p>Somministrati contemporaneamente<sup>f</sup></p>	<p>Atazanavir ↔ C<sub>max</sub> 1,07 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,27 (1,18; 1,37) ↑ C<sub>min</sub> 1,63 (1,45; 1,84)</p> <p>Ritonavir ↔ C<sub>max</sub> 0,86 (0,79; 0,93) ↔ AUC 0,97 (0,89; 1,05) ↑ C<sub>min</sub> 1,45 (1,27; 1,64)</p> <p>Emtricitabina ↔ C<sub>max</sub> 0,98 (0,94; 1,02) ↔ AUC 1,00 (0,97; 1,04) ↔ C<sub>min</sub> 1,04 (0,96; 1,12)</p> <p>Tenofovir ↑ C<sub>max</sub> 1,47 (1,37; 1,58) ↔ AUC 1,35 (1,29; 1,42) ↑ C<sub>min</sub> 1,47 (1,38; 1,57)</p> <p>Ledipasvir ↑ C<sub>max</sub> 1,68 (1,54; 1,84) ↑ AUC 1,96 (1,74; 2,21) ↑ C<sub>min</sub> 2,18 (1,91; 2,50)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C<sub>max</sub> 1,01 (0,88; 1,15) ↔ AUC 1,11 (1,02; 1,21)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,17 (1,12; 1,23) ↔ AUC 1,31 (1,25; 1,36) ↑ C<sub>min</sub> 1,42 (1,34; 1,49)</p>	<p>Quando somministrato con tenofovir disoproxil fumarato utilizzato congiuntamente ad atazanavir/ritonavir, Harvoni ha aumentato la concentrazione di tenofovir.</p> <p>La sicurezza di tenofovir disoproxil fumarato in caso di utilizzo di Harvoni con un potenziatore farmacocinetico (ad es. ritonavir o cobicistat) non è stata stabilita.</p> <p>L'associazione deve essere utilizzata con cautela, con un frequente monitoraggio renale, se non sono disponibili alternative (vedere paragrafo 4.4).</p> <p>Anche le concentrazioni di atazanavir sono aumentate ed esiste il rischio di un aumento dei livelli di bilirubina/ittero. Il rischio è ancora maggiore se ribavirina è utilizzata come parte del trattamento anti-HCV.</p>
<p>Darunavir potenziato con ritonavir (800 mg/ 100 mg una volta al giorno)/ ledipasvir (90 mg una volta al giorno)<sup>d</sup></p>	<p>Darunavir ↔ C<sub>max</sub> 1,02 (0,88; 1,19) ↔ AUC 0,96 (0,84; 1,11) ↔ C<sub>min</sub> 0,97 (0,86; 1,10)</p> <p>Ledipasvir ↑ C<sub>max</sub> 1,45 (1,34; 1,56) ↑ AUC 1,39 (1,28; 1,49) ↑ C<sub>min</sub> 1,39 (1,29; 1,51)</p>	<p>Non è necessario alcun aggiustamento della dose per Harvoni o darunavir (potenziato con ritonavir).</p> <p>Per l'associazione di tenofovir/emtricitabina + darunavir/ritonavir, vedere quanto sotto riportato.</p>
<p>Darunavir potenziato con ritonavir (800 mg/ 100 mg una volta al giorno)/ sofosbuvir (400 mg una volta al giorno)</p>	<p>Darunavir ↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,94; 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00) ↔ C<sub>min</sub> 0,86 (0,78; 0,96)</p> <p>Sofosbuvir ↑ C<sub>max</sub> 1,45 (1,10; 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,90; 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30)</p>	

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Harvoni
<p>Darunavir potenziato con ritonavir (800 mg/ 100 mg una volta al giorno) + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (200 mg/ 300 mg una volta al giorno/ ledipasvir (90 mg una volta al giorno)<sup>c</sup>/ sofosbuvir (400 mg una volta al giorno)<sup>c, d</sup></p> <p>Somministrati contemporaneamente<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 somministrato con darunavir/ritonavir utilizzato congiuntamente a tenofovir disoproxil fumarato, Harvoni ha aumentato la concentrazione di tenofovir.</p> <p>La sicurezza di tenofovir disoproxil fumarato in caso di utilizzo di Harvoni con un potenziatore farmacocinetico (ad es. ritonavir o cobicistat) non è stata stabilita.</p> <p>L'associazione deve essere utilizzata con cautela, con un frequente monitoraggio renale, se non sono disponibili alternative (vedere paragrafo 4.4).</p>
<p>Lopinavir potenziato con ritonavir + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato</p>	<p>Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↑ Lopinavir ↑ Ritonavir</p> <p>↔ Emtricitabina ↑ Tenofovir</p> <p>↑ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p>	<p>Quando somministrato con lopinavir/ritonavir utilizzato congiuntamente a tenofovir disoproxil fumarato, si prevede che Harvoni aumenti la concentrazione di tenofovir.</p> <p>La sicurezza di tenofovir disoproxil fumarato in caso di utilizzo di Harvoni con un potenziatore farmacocinetico (ad es. ritonavir o cobicistat) non è stata stabilita.</p> <p>L'associazione deve essere utilizzata con cautela, con un frequente monitoraggio renale, se non sono disponibili alternative (vedere paragrafo 4.4).</p>
<p>Tipranavir potenziato con ritonavir</p>	<p>Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p> <p>(Induzione della P-gp)</p>	<p>Si prevede che la co-somministrazione di Harvoni con tipranavir (potenziato con ritonavir) riduca la concentrazione di ledipasvir, con conseguente riduzione dell'effetto terapeutico di Harvoni. La co-somministrazione non è raccomandata.</p>

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Harvoni
<b>ANTIVIRALI ANTI-HIV: INIBITORI DELL'INTEGRASI</b>		
Raltegravir (400 mg due volte al giorno)/ ledipasvir (90 mg una volta al giorno) <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>	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per Harvoni o raltegravir.
Raltegravir (400 mg due volte al giorno)/ sofosbuvir (400 mg una volta al giorno) <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/ cobicistat/ emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato (150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg una volta al giorno)/ ledipasvir (90 mg una volta al giorno) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg una volta al giorno) <sup>c</sup>	<p>Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↔ Emtricitabina ↑ Tenofovir</p> <p><i>Effetto osservato:</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>Cobicistat ↔ 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 somministrato con elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato, si prevede che Harvoni aumenti la concentrazione di tenofovir.</p> <p>La sicurezza di tenofovir disoproxil fumarato in caso di utilizzo di Harvoni con un potenziatore farmacocinetico (ad es. ritonavir o cobicistat) non è stata stabilita.</p> <p>L'associazione deve essere utilizzata con cautela, con un frequente monitoraggio renale, se non sono disponibili alternative (vedere paragrafo 4.4).</p>
Dolutegravir	<p>Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↔ Dolutegravir ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p>	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Harvoni
<b>INTEGRATORI VEGETALI</b>		
Iperico	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Induzione della P-gp)	Harvoni è controindicato con iperico (vedere paragrafo 4.3).
<b>INIBITORI DELLA HMG-CoA REDUTTASI</b>		
Rosuvastatina <sup>g</sup>	↑ Rosuvastatina  (Inibizione dei trasportatori dei farmaci OATP e BCRP)	La co-somministrazione di Harvoni con rosuvastatina può aumentare in misura significativa la concentrazione di rosuvastatina (aumento di diverse volte dell'AUC), con conseguente aumento del rischio di miopatia, rhabdomiolisi inclusa. Harvoni è controindicato con rosuvastatina (vedere paragrafo 4.3).
Pravastatina <sup>g</sup>	↑ Pravastatina	La co-somministrazione di Harvoni con pravastatina può aumentare in misura significativa la concentrazione di pravastatina, con conseguente aumento del rischio di miopatia. In questi pazienti è raccomandato un controllo clinico e biochimico e può essere necessario un aggiustamento della dose (vedere paragrafo 4.4).
Altre statine	<i>Effetto atteso:</i> ↑ Statine	Non possono essere escluse interazioni con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi. In caso di co-somministrazione con Harvoni deve essere presa in considerazione una riduzione della dose delle statine e le reazioni avverse delle statine devono essere monitorate con attenzione (vedere paragrafo 4.4).
<b>ANALGESICI NARCOTICI</b>		
Metadone	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↔ Ledipasvir	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per Harvoni o metadone.
Metadone (terapia di mantenimento con metadone [30-130 mg/die])/sofosbuvir (400 mg una volta al giorno) <sup>d</sup>	R-metadone ↔ 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-metadone ↔ 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>IMMUNOSOPPRESSIVI</b>		
Ciclosporina <sup>g</sup>	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↑ Ledipasvir ↔ Ciclosporina	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per Harvoni o ciclosporina all'inizio della co-somministrazione. Successivamente, può essere richiesto un attento monitoraggio e possibili

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Harvoni
Ciclosporina (dose singola da 600 mg)/sofosbuvir (dose singola da 400 mg) <sup>h</sup>	<p>Ciclosporina ↔ C<sub>max</sub> 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14)</p> <p>Sofosbuvir ↑ C<sub>max</sub> 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30)</p> <p>GS-331007 ↓ C<sub>max</sub> 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20)</p>	aggiustamenti della dose di ciclosporina.
Tacrolimus	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↔ Ledipasvir	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per Harvoni o tacrolimus all'inizio della co-somministrazione. Successivamente, può essere richiesto un attento monitoraggio e possibili aggiustamenti della dose di tacrolimus.
Tacrolimus (dose singola da 5 mg)/sofosbuvir (dose singola da 400 mg) <sup>h</sup>	<p>Tacrolimus ↓ C<sub>max</sub> 0,73 (0,59; 0,90) ↑ AUC 1,09 (0,84; 1,40)</p> <p>Sofosbuvir ↓ C<sub>max</sub> 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13)</p>	

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Harvoni
<b>CONTRACCETTIVI ORALI</b>		
Norgestimato/ etinil estradiolo (norgestimato 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinil estradiolo 0,025 mg)/ ledipasvir (90 mg una volta al giorno) <sup>d</sup>	<p>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)</p> <p>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)</p> <p>Etinil estradiolo ↑ 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)</p>	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i contraccettivi orali.
Norgestimato/ etinil estradiolo (norgestimato 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinil estradiolo 0,025 mg)/ sofosbuvir (400 mg una volta al giorno) <sup>d</sup>	<p>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)</p> <p>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)</p> <p>Etinil estradiolo ↔ 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)</p>	

a Rapporto medio (90% CI) della farmacocinetica dei farmaci co-somministrati con uno o entrambi i medicinali sperimentali. Nessun effetto = 1,00.

b Tutti gli studi di interazione sono stati condotti in volontari sani.

c Somministrato come Harvoni.

d Assenza di interazione farmacocinetica nell'intervallo 70-143%.

e Si tratta di medicinali compresi in una classe in cui si possono prevedere interazioni simili.

f La somministrazione sfalsata (a distanza di 12 ore) di atazanavir/ritonavir + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o darunavir/ritonavir + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato e Harvoni ha fornito risultati simili.

g Questo studio è stato condotto in presenza di altri due antivirali ad azione diretta.

h Limite di bioequivalenza/equivalenza all'80-125%.

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

### Donne in età fertile/contraccezione negli uomini e nelle donne

Quando Harvoni è utilizzato in associazione con ribavirina, deve essere usata estrema cautela per evitare una gravidanza nelle pazienti di sesso femminile e nelle partner dei pazienti di sesso maschile. Sono stati dimostrati significativi effetti teratogeni e/o embriocidi in tutte le specie animali esposte a ribavirina. Le donne in età fertile o i loro partner di sesso maschile devono usare una misura contraccettiva efficace durante il trattamento e per il periodo successivo al termine del trattamento, come raccomandato nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ribavirina. Per ulteriori informazioni fare riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ribavirina.

### Gravidanza

I dati relativi all'uso di ledipasvir, sofosbuvir o Harvoni in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato (meno di 300 gravidanze esposte).

Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti di tossicità riproduttiva. Con ledipasvir o sofosbuvir non sono stati osservati effetti significativi sullo sviluppo fetale nel ratto e nel coniglio. Non è stato tuttavia possibile stimare con precisione i margini di esposizione raggiunti per sofosbuvir nel ratto rispetto all'esposizione negli esseri umani alla dose clinica raccomandata (vedere paragrafo 5.3).

A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Harvoni durante la gravidanza.

#### Allattamento

Non è noto se ledipasvir o sofosbuvir e i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno.

Dati farmacocinetici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di ledipasvir e dei metaboliti di sofosbuvir nel latte (vedere paragrafo 5.3).

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Pertanto, Harvoni non deve essere utilizzato durante l'allattamento.

#### Fertilità

Non sono disponibili dati sull'effetto di Harvoni sulla fertilità negli esseri umani. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi di ledipasvir o sofosbuvir sulla fertilità.

In caso di co-somministrazione di ribavirina con Harvoni, si applicano le controindicazioni relative all'uso di ribavirina durante la gravidanza e l'allattamento (vedere anche il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ribavirina).

### **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

Harvoni (somministrato da solo o in associazione con ribavirina) non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, i pazienti devono essere avvertiti che l'affaticamento è stato più comune nei pazienti trattati con ledipasvir/sofosbuvir che in quelli trattati con placebo.

### **4.8 Effetti indesiderati**

#### Riassunto del profilo di sicurezza negli adulti

La valutazione della sicurezza di Harvoni si basa principalmente sui dati raggruppati di studi clinici di fase 3 senza un controllo, condotti su 1952 pazienti che hanno ricevuto Harvoni per 8, 12 o 24 settimane (inclusi 872 pazienti che hanno ricevuto Harvoni in associazione a ribavirina).

La percentuale di pazienti che hanno interrotto definitivamente il trattamento a causa di eventi avversi è stata di 0%, <1% e 1% per i pazienti che hanno ricevuto ledipasvir/sofosbuvir rispettivamente per 8, 12 e 24 settimane e di <1%, 0% e 2% per i pazienti che hanno ricevuto la terapia di associazione con ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina rispettivamente per 8, 12 e 24 settimane.

Negli studi clinici, affaticamento e cefalea sono stati più comuni nei pazienti trattati con ledipasvir/sofosbuvir che in quelli trattati con placebo. Quando ledipasvir/sofosbuvir è stato studiato in associazione con ribavirina, le reazioni avverse al farmaco più frequenti nei confronti della terapia di associazione ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina sono state compatibili con il profilo di sicurezza noto per ribavirina, senza che la frequenza o la severità delle reazioni avverse al farmaco previste fossero aumentate.



### Elenco in forma tabellare delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse al farmaco sono state riscontrate con Harvoni (Tabella 7). Le reazioni avverse sono elencate di seguito per sistemi e organi e in base alla frequenza. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) o molto raro ( $< 1/10.000$ ).

**Tabella 7: Reazioni avverse al farmaco riscontrate con Harvoni**

Frequenza	Reazione avversa al farmaco
<i>Patologie del sistema nervoso:</i>	
Molto comune	cefalea
<i>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:</i>	
Comune	eruzione cutanea
Non nota	angioedema
<i>Patologie sistemiche:</i>	
Molto comune	affaticamento

### Adulti con cirrosi scompensata e/o che sono in attesa di trapianto di fegato o sono in fase post-trapianto

Il profilo di sicurezza di ledipasvir/sofosbuvir con ribavirina per 12 o 24 settimane in adulti con epatopatia scompensata e/o in fase post-trapianto di fegato è stato determinato in due studi in aperto (SOLAR-1 e SOLAR-2). Non sono state osservate nuove reazioni avverse al farmaco nei pazienti con cirrosi scompensata e/o in fase post-trapianto di fegato che ricevevano ledipasvir/sofosbuvir con ribavirina. Benché gli eventi avversi, tra cui eventi avversi gravi, si fossero manifestati più frequentemente in questo studio rispetto agli studi che escludevano i pazienti scompensati e/o in fase post-trapianto di fegato, gli eventi avversi osservati erano quelli attesi come sequele cliniche dell'epatopatia avanzata e/o del trapianto o erano compatibili con il profilo di sicurezza noto di ribavirina (vedere paragrafo 5.1 per i dati dettagliati su questo studio).

Riduzioni dell'emoglobina fino a  $< 10$  g/dL e  $< 8,5$  g/dL durante il trattamento sono state osservate, rispettivamente, nel 39% e nel 13% dei pazienti trattati con ledipasvir/sofosbuvir con ribavirina. La somministrazione di ribavirina è stata interrotta nel 15% dei pazienti.

Gli agenti immunosoppressivi sono stati modificati nel 7% dei pazienti sottoposti a trapianto di fegato.

### Pazienti con compromissione renale

In uno studio in aperto (studio 0154), ledipasvir/sofosbuvir è stato somministrato per 12 settimane a 18 pazienti con CHC di genotipo 1 e con compromissione renale severa. In questa limitata serie di dati sulla sicurezza clinica, il tasso di eventi avversi non era chiaramente elevato rispetto a quello previsto nei pazienti con compromissione renale severa.

La sicurezza di Harvoni è stata valutata in uno studio non controllato di 12 settimane includendo 95 pazienti con ESRD che richiedeva dialisi (studio 4063). In tale contesto, l'esposizione al metabolita di sofosbuvir GS-331007 è aumentata di 20 volte, superando i livelli ai quali sono state osservate reazioni avverse negli studi preclinici. In questa limitata serie di dati sulla sicurezza clinica, il tasso di eventi avversi e di decessi non era chiaramente elevato rispetto a quello previsto nei pazienti con ESRD.

### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Harvoni nei pazienti pediatrici di età pari o superiore a 3 anni sono basate sui dati derivanti da uno studio clinico di fase 2 in aperto (Studio 1116) che ha arruolato 226 pazienti trattati con ledipasvir/sofosbuvir per 12 o 24 settimane o con ledipasvir/sofosbuvir più ribavirina per

24 settimane. Le reazioni avverse osservate sono risultate coerenti con quelle osservate negli studi clinici di ledipasvir/sofosbuvir negli adulti (vedere Tabella 7).

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### *Aritmie cardiache*

Casi di bradicardia severa e blocco cardiaco sono stati osservati quando Harvoni è usato con amiodarone e/o altri medicinali che riducono la frequenza cardiaca (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

##### *Patologie della cute*

Frequenza non nota: sindrome di Stevens-Johnson

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

## **4.9 Sovradosaggio**

Le più alte dosi documentate di ledipasvir e sofosbuvir sono state, rispettivamente, 120 mg due volte al giorno per 10 giorni e una singola dose di 1.200 mg. In questi studi condotti su volontari sani non sono state osservate reazioni avverse a tali livelli di dose e le reazioni avverse sono state simili per frequenza e severità a quelle segnalate nei gruppi trattati con placebo. Gli effetti di dosi superiori non sono noti.

Non esiste un antidoto specifico per il sovradosaggio di Harvoni. In caso di sovradosaggio, il paziente deve essere monitorato in merito ai segni di tossicità. Il trattamento del sovradosaggio di Harvoni consiste in misure generali di supporto, incluso il monitoraggio dei segni vitali e l'osservazione delle condizioni cliniche del paziente. È improbabile che l'emodialisi consenta di rimuovere una quantità significativa di ledipasvir, perché ledipasvir è altamente legato alle proteine plasmatiche. Tramite emodialisi è possibile rimuovere con successo il principale metabolita circolante di sofosbuvir, GS-331007, con una percentuale di estrazione del 53%.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antivirali ad azione diretta, codice ATC: J05AP51

#### Meccanismo d'azione

Ledipasvir è un inibitore dell'HCV diretto contro la proteina HCV NS5A, che è essenziale sia per la replicazione dell'RNA, sia per l'assemblaggio dei virioni HCV. Attualmente non è possibile confermare con metodi biochimici l'inibizione dell'NS5A da parte di ledipasvir, dal momento che NS5A non possiede alcuna funzione enzimatica. Gli studi *in vitro* di selezione della resistenza e di resistenza crociata indicano che, come modo d'azione, ledipasvir è diretto contro NS5A.

Sofosbuvir è un inibitore pan-genotipico dell'RNA polimerasi NS5B RNA-dipendente dell'HCV, che è essenziale per la replicazione virale. Sofosbuvir è un profarmaco nucleotidico soggetto a metabolismo intracellulare, che dà origine all'analogo uridinico trifosfato (GS-461203) farmacologicamente attivo, il quale può essere incorporato nell'HCV RNA dalla polimerasi NS5B e fungere da terminatore di catena. GS-461203 (il metabolita attivo di sofosbuvir) non è né un inibitore delle DNA e RNA polimerasi umane, né un inibitore della RNA polimerasi mitocondriale.

## Attività antivirale

I valori di EC<sub>50</sub> di ledipasvir e sofosbuvir nei confronti di repliconi interi o chimerici codificanti sequenze NS5A e NS5B di isolati clinici sono riportati in dettaglio nella Tabella 8. La presenza di un 40% di siero umano non ha avuto alcun effetto sull'attività anti-HCV di sofosbuvir, ma ha ridotto di 12 volte l'attività anti-HCV di ledipasvir nei confronti di repliconi HCV di genotipo 1a.

**Tabella 8: Attività di ledipasvir e sofosbuvir nei confronti di repliconi chimerici**

Genotipo dei repliconi	Attività di ledipasvir (EC <sub>50</sub> , nM)		Attività di sofosbuvir (EC <sub>50</sub> , nM)	
	Repliconi stabili	Repliconi transienti NS5A Mediana (intervallo) <sup>a</sup>	Repliconi stabili	Repliconi transienti NS5B Mediana (intervallo) <sup>a</sup>
Genotipo 1a	0,031	0,018 (0,009-0,085)	40	62 (29-128)
Genotipo 1b	0,004	0,006 (0,004-0,007)	110	102 (45-170)
Genotipo 2a	21-249	-	50	29 (14-81)
Genotipo 2b	16-530 <sup>b</sup>	-	15 <sup>b</sup>	-
Genotipo 3a	168	-	50	81 (24-181)
Genotipo 4a	0,39	-	40	-
Genotipo 4d	0,60	-	-	-
Genotipo 5a	0,15 <sup>b</sup>	-	15 <sup>b</sup>	-
Genotipo 6a	1,1 <sup>b</sup>	-	14 <sup>b</sup>	-
Genotipo 6e	264 <sup>b</sup>	-	-	-

a. Repliconi transienti portatori di NS5A o NS5B da isolati di pazienti.

b. I repliconi chimerici portatori di geni NS5A dei genotipi 2b, 5a, 6a e 6e sono stati utilizzati per l'analisi di ledipasvir mentre i repliconi chimerici portatori di geni NS5B dei genotipi 2b, 5a o 6a sono stati utilizzati per l'analisi di sofosbuvir.

## Resistenza

### In colture cellulari

Repliconi HCV con suscettibilità ridotta a ledipasvir sono stati selezionati in colture cellulari per i genotipi 1a e 1b. La ridotta suscettibilità a ledipasvir è stata associata alla sostituzione primaria Y93H dell'NS5A in entrambi i genotipi 1a e 1b. Inoltre, in repliconi di genotipo 1a è insorta una sostituzione Q30E. La mutagenesi sito-specifica di NS5A RAV ha evidenziato che le sostituzioni che conferiscono una variazione > 100 e ≤1.000 volte della suscettibilità a ledipasvir sono Q30H/R, L31I/M/V, P32L e Y93T nel genotipo 1a e P58D e Y93S nel genotipo 1b e che le sostituzioni che conferiscono una variazione > 1.000 volte sono M28A/G, Q30E/G/K, H58D, Y93C/H/N/S nel genotipo 1a e A92K e Y93H nel genotipo 1b.

Repliconi HCV con suscettibilità ridotta a sofosbuvir sono stati selezionati in colture cellulari per diversi genotipi, tra cui 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a e 6a. La ridotta suscettibilità a sofosbuvir è stata associata alla sostituzione primaria S282T dell'NS5B in tutti i genotipi dei repliconi analizzati. La mutagenesi sito-specifica della sostituzione S282T nei repliconi di 8 genotipi ha conferito una suscettibilità ridotta di 2-18 volte a sofosbuvir e ha ridotto dell'89-99% la capacità di replicazione virale in confronto al *wild-type* corrispondente.

### In studi clinici – Adulti – Genotipo 1

In un'analisi a dati raggruppati di pazienti che hanno ricevuto ledipasvir/sofosbuvir in studi di fase 3 (ION-3, ION-1 e ION-2), 37 pazienti (29 con genotipo 1a e 8 con genotipo 1b) sono stati idonei all'analisi della resistenza a causa di un fallimento virologico o dell'interruzione precoce del farmaco sperimentale e in quanto presentavano livelli di HCV RNA > 1.000 UI/mL. Dati di sequenziamento massivo (*deep sequencing*) (valore soglia del test pari all'1%) post-basale dell'NS5A e dell'NS5B sono stati disponibili, rispettivamente, per 37/37 e 36/37 pazienti.

Varianti dell'NS5A associate a resistenza (*resistance-associated variants*, RAV) sono state osservate in isolati post-basale di 29/37 pazienti (22/29 con genotipo 1a e 7/8 con genotipo 1b) che non hanno ottenuto una risposta virologica sostenuta (*sustained virologic response*, SVR). Dei 29 pazienti con

genotipo 1a idonei all'analisi della resistenza, 22/29 (76%) presentavano una o più RAV dell'NS5A alle posizioni K24, M28, Q30, L31, S38 e Y93 al momento del fallimento virologico, mentre nei rimanenti 7/29 pazienti non è stata riscontrata alcuna RAV dell'NS5A al momento del fallimento virologico. Le varianti più comuni sono state Q30R, Y93H e L31M. Degli 8 pazienti con genotipo 1b idonei all'analisi della resistenza, 7/8 (88%) presentavano una o più RAV dell'NS5A alle posizioni L31 e Y93 al momento del fallimento virologico, mentre in 1/8 pazienti non è stata riscontrata alcuna RAV dell'NS5A al momento del fallimento virologico. La variante più comune è stata Y93H. Tra gli 8 pazienti che non presentavano alcuna RAV dell'NS5A al momento del fallimento virologico, 7 pazienti ricevevano 8 settimane di trattamento (n = 3 con ledipasvir/sofosbuvir; n = 4 con ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina) e 1 paziente riceveva ledipasvir/sofosbuvir per 12 settimane. Nelle analisi del fenotipo, gli isolati post-basale dei pazienti che presentavano RAV dell'NS5A al momento del fallimento virologico mostravano una suscettibilità ridotta da 20 fino ad almeno 243 volte (la dose più elevata testata) a ledipasvir. La mutagenesi sito-specifica della sostituzione Y93H in entrambi i genotipi 1a e 1b e le sostituzioni Q30R e L31M nel genotipo 1a hanno conferito una suscettibilità notevolmente ridotta a ledipasvir (variazione di EC<sub>50</sub> compresa tra 544 e 1.677 volte).

Tra i pazienti in fase post-trapianto con epatopatia compensata o pazienti con epatopatia scompensata in fase pre- o post-trapianto (studi SOLAR-1 e SOLAR-2), la recidiva era associata al rilevamento di una o più delle seguenti RAV dell'NS5A: K24R, M28T, Q30R/H/K, L31V, H58D e Y93H/C in 12/14 pazienti con genotipo 1a, e L31M, Y93H/N in 6/6 pazienti con genotipo 1b.

Una sostituzione E237G dell'NS5B è stata rilevata in 3 pazienti (1 soggetto con genotipo 1b e 2 soggetti con genotipo 1a) negli studi di fase 3 (ION-3, ION-1 e ION-2) e in 3 pazienti con infezione di genotipo 1a negli studi SOLAR-1 e SOLAR-2 al momento della recidiva. La sostituzione E237G ha mostrato una riduzione di 1,3 volte della suscettibilità a sofosbuvir nell'analisi dei repliconi di genotipo 1a. La significatività clinica di tale sostituzione non è attualmente nota.

La sostituzione S282T dell'NS5B associata a resistenza a sofosbuvir non è stata rilevata in alcun isolato di soggetti con fallimento virologico negli studi di fase 3. Tuttavia, la sostituzione S282T dell'NS5B in associazione con le sostituzioni L31M, Y93H e Q30L in NS5A è stata rilevata in un paziente al momento del fallimento virologico dopo 8 settimane di trattamento con ledipasvir/sofosbuvir in uno studio di fase 2 (LONESTAR). Questo paziente è stato successivamente ritrattato con ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina per 24 settimane e ha ottenuto una SVR dopo il ritrattamento.

Nello studio SIRIUS (vedere "Efficacia e sicurezza clinica" in basso), 5 pazienti con infezione da genotipo 1 hanno presentato recidive dopo il trattamento con ledipasvir/sofosbuvir con o senza ribavirina. RAV dell'NS5A sono state osservate al momento della recidiva in 5/5 pazienti (per il genotipo 1a: Q30R/H + L31M/V [n = 1] e Q30R [n = 1]; per il genotipo 1b: Y93H [n = 3]).

#### *In studi clinici – Adulti – Genotipo 2, 3, 4, 5 e 6*

RAV dell'NS5A: nessun paziente con infezione da genotipo 2 ha presentato recidive durante lo studio clinico e quindi non esistono dati relativi alle RAV dell'NS5A al momento del fallimento virologico.

Nei pazienti con infezione da genotipo 3 che hanno presentato un fallimento virologico non è stata generalmente rilevata la comparsa di RAV dell'NS5A (incluso l'aumento di RAV presenti al basale) al momento del fallimento virologico (n = 17).

Sono stati valutati solo pochi pazienti con infezioni da genotipo 4, 5 e 6 (in totale 5 pazienti con fallimento virologico). La sostituzione Y93C dell'NS5A è emersa nell'HCV di 1 paziente (genotipo 4), mentre RAV dell'NS5A presenti al basale sono state osservate al momento del fallimento virologico in tutti i pazienti. Nello studio SOLAR-2, un paziente con genotipo 4d ha sviluppato una sostituzione E237G dell'NS5B al momento della recidiva. La significatività clinica di tale sostituzione non è attualmente nota.

RAV dell'NS5B: la sostituzione S282T dell'NS5B è emersa nell'HCV di 1/17 fallimenti virologici con genotipo 3 e nell'HCV di 1/3, 1/1 e 1/1 fallimenti virologici, rispettivamente, con genotipo 4, 5 e 6.

#### Effetto delle varianti HCV associate a resistenza al basale sull'esito del trattamento

##### *Adulti – Genotipo 1*

Sono state effettuate analisi per studiare l'associazione tra RAV dell'NS5A preesistenti al basale e l'esito del trattamento. Nell'analisi raggruppata degli studi di fase 3, il 16% dei pazienti presentava RAV dell'NS5A al basale identificate tramite sequenziamento di popolazione o sequenziamento massivo, indipendentemente dal sottotipo. Le RAV dell'NS5A al basale erano sovrarappresentate nei pazienti che presentavano recidive negli studi di fase 3 (vedere "Efficacia e sicurezza clinica").

Dopo 12 settimane di trattamento con ledipasvir/sofosbuvir (senza ribavirina) in pazienti pretrattati (braccio 1 dello studio ION-2), 4/4 pazienti con RAV dell'NS5A al basale che conferiscono una variazione della suscettibilità a ledipasvir  $\leq 100$  volte hanno ottenuto una SVR. Nello stesso braccio di trattamento, nei pazienti con RAV dell'NS5A al basale che conferiscono una variazione  $>100$  volte, si è verificata una recidiva in 4/13 (31%), in confronto a 3/95 (3%) nei pazienti senza alcuna RAV al basale o con RAV che conferiscono una variazione  $\leq 100$  volte.

Dopo 12 settimane di trattamento con ledipasvir/sofosbuvir con ribavirina in pazienti pretrattati con cirrosi compensata (SIRIUS, n = 77), 8/8 pazienti con RAV dell'NS5A al basale che conferiscono una suscettibilità ridotta  $>100$  volte a ledipasvir hanno ottenuto una SVR12.

Tra i pazienti in fase post-trapianto con epatopatia compensata (studi SOLAR-1 e SOLAR-2), non si è verificata nessuna recidiva nei pazienti con RAV dell'NS5A al basale (n=23) in seguito a 12 settimane di trattamento con ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina. Tra i pazienti con epatopatia scompensata (in fase pre- e post-trapianto), 4/16 (25%) pazienti con RAV dell'NS5A, che conferiscono una resistenza  $>100$  volte, hanno presentato recidive dopo 12 settimane di trattamento con ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina rispetto a 7/120 (6%) pazienti senza nessuna RAV dell'NS5A al basale o RAV che conferiscono una variazione  $\leq 100$  volte.

Il gruppo di RAV dell'NS5A che conferivano una variazione di  $> 100$  volte e che sono state osservate nei pazienti era costituito dalle seguenti sostituzioni nel genotipo 1a (M28A, Q30H/R/E, L31M/V/I, H58D, Y93H/N/C) o nel genotipo 1b (Y93H). La percentuale di tali RAV dell'NS5A al basale osservate con sequenziamento massivo era compresa tra un valore molto basso (valore soglia del test = 1%) e un valore alto (la maggior parte della popolazione plasmatica).

La sostituzione S282T associata a resistenza a sofosbuvir non è stata rilevata nella sequenza NS5B al basale di alcun paziente negli studi di fase 3 tramite sequenziamento di popolazione o sequenziamento massivo. Una SVR è stata raggiunta in tutti i 24 pazienti (n = 20 con L159F + C316N; n = 1 con L159F; ed n = 3 con N142T) che presentavano varianti al basale associate a resistenza agli inibitori nucleosidici dell'NS5B.

##### *Adulti – Genotipo 2, 3, 4, 5 e 6*

A causa della limitata dimensione degli studi, non è stato pienamente valutato l'impatto delle RAV dell'NS5A al basale sull'esito del trattamento nei pazienti con CHC di genotipo 2, 3, 4, 5 o 6. Non sono state osservate differenze importanti in termini di esito in base alla presenza o assenza di RAV dell'NS5A al basale.

#### Pazienti pediatrici

Un pretrattamento con RAV dell'NS5A e/o dell'NS5B non ha avuto conseguenze sugli esiti del trattamento poiché tutti i soggetti pretrattati con RAV hanno ottenuto una SVR12 e una SVR24. Un soggetto di 8 anni affetto da HCV di genotipo 1a che non ha raggiunto una SVR12 non presentava RAV degli inibitori nucleosidici dell'NS5A o dell'NS5B al basale e aveva RAV dell'NS5A Y93H emergente al momento della recidiva.

## Resistenza crociata

Ledipasvir è stato pienamente attivo contro la sostituzione S282T dell'NS5B associata a resistenza a sofosbuvir, mentre tutte le sostituzioni dell'NS5A associate a resistenza a ledipasvir erano pienamente suscettibili a sofosbuvir. Sia sofosbuvir, sia ledipasvir sono stati pienamente attivi nei confronti di sostituzioni associate a resistenza ad altre classi di antivirali ad azione diretta con diversi meccanismi d'azione, come gli inibitori non nucleosidici dell'NS5B e gli inibitori della proteasi NS3. Le sostituzioni dell'NS5A che conferiscono resistenza a ledipasvir possono ridurre l'attività antivirale di altri inibitori dell'NS5A.

## Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia di ledipasvir [LDV]/sofosbuvir [SOF] è stata valutata in tre studi di fase 3 in aperto con dati disponibili per un totale di 1.950 pazienti con CHC di genotipo 1. I tre studi di fase 3 comprendevano uno studio condotto in pazienti non cirrotici naïve al trattamento (ION-3), uno studio condotto in pazienti cirrotici e non cirrotici naïve al trattamento (ION-1) e uno studio condotto in pazienti cirrotici e non cirrotici nei quali era fallita una terapia precedente a base di interferone, incluse le terapie contenenti un inibitore della proteasi dell'HCV (ION-2). I pazienti inclusi in questi studi presentavano un'epatopatia compensata. In tutti e tre gli studi di fase 3 è stata valutata l'efficacia di ledipasvir/sofosbuvir con o senza ribavirina.

In ogni studio, la durata del trattamento è stata prestabilita. I valori sierici di HCV RNA sono stati misurati negli studi clinici con il COBAS TaqMan HCV test (versione 2.0), utilizzato con il High Pure System. Il test aveva un limite inferiore di quantificazione (*lower limit of quantification*, LLOQ) di 25 UI/mL. La SVR è stata l'endpoint primario per determinare la percentuale di guarigione da HCV, che è stata definita come livelli di HCV RNA inferiori al LLOQ 12 settimane dopo il termine del trattamento.

### *Adulti naïve al trattamento senza cirrosi – ION-3 (studio 0108) – Genotipo 1*

ION-3 ha valutato 8 settimane di trattamento con ledipasvir/sofosbuvir con o senza ribavirina e 12 settimane di trattamento con ledipasvir/sofosbuvir in pazienti non cirrotici naïve al trattamento con CHC di genotipo 1. I pazienti sono stati randomizzati 1:1:1 a uno dei tre gruppi di trattamento e stratificati in base al genotipo HCV (1a versus 1b).

**Tabella 9: Caratteristiche demografiche e basali dello studio ION-3**

Distribuzione dei pazienti	LDV/SOF 8 settimane (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 settimane (n = 216)	LDV/SOF 12 settimane (n = 216)	TOTALE (n = 647)
Età (anni): mediana (intervallo)	53 (22-75)	51 (21-71)	53 (20-71)	52 (20-75)
Sesso maschile	60% (130)	54% (117)	59% (128)	58% (375)
Etnia: nera/afroamericana	21% (45)	17% (36)	19% (42)	19% (123)
bianca	76% (164)	81% (176)	77% (167)	78% (507)
Genotipo 1a	80% (171)	80% (172)	80% (172)	80% (515) <sup>a</sup>
Genotipo 1b	26% (56)	28% (60)	26% (56)	27% (172)
<i>Punteggio Metavir determinato con 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)
Non interpretabile	<1% (1)	1% (3)	0% (0)	<1% (4)

<sup>a</sup> Un paziente nel braccio di trattamento LDV/SOF 8 settimane non presentava un sottotipo confermato del genotipo 1.

<sup>b</sup> I risultati non mancanti del FibroTest sono stati trasformati in punteggi Metavir in base ai seguenti valori:

0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

**Tabella 10: Percentuali di risposta nello studio ION-3**

	<b>LDV/SOF 8 settimane (n = 215)</b>	<b>LDV/SOF+RBV 8 settimane (n = 216)</b>	<b>LDV/SOF 12 settimane (n = 216)</b>
SVR	94% (202/215)	93% (201/216)	96% (208/216)
<i>Risultati nei pazienti senza SVR</i>			
Fallimento virologico durante il trattamento	0/215	0/216	0/216
Recidiva <sup>a</sup>	5% (11/215)	4% (9/214)	1% (3/216)
Altro <sup>b</sup>	<1% (2/215)	3% (6/216)	2% (5/216)
<i>Genotipo</i>			
Genotipo 1a	93% (159/171)	92% (159/172)	96% (165/172)
Genotipo 1b	98% (42/43)	95% (42/44)	98% (43/44)

a Il denominatore per la recidiva è rappresentato dal numero di pazienti con HCV RNA <LLOQ all'ultima valutazione durante il trattamento.

b "Altro" comprende i pazienti che non hanno ottenuto una SVR e non hanno soddisfatto i criteri di fallimento virologico (ad es. persi al *follow-up*).

Il trattamento di 8 settimane con ledipasvir/sofosbuvir senza ribavirina non è stato inferiore al trattamento di 8 settimane con ledipasvir/sofosbuvir e ribavirina (differenza di trattamento 0,9%; intervallo di confidenza al 95%: da -3,9% a 5,7%) e al trattamento di 12 settimane con ledipasvir/sofosbuvir (differenza di trattamento -2,3%; intervallo di confidenza al 97,5%: da -7,2% a 3,6%). Tra i pazienti con HCV RNA al basale <6 milioni di UI/mL, la SVR era del 97% (119/123) con 8 settimane di trattamento con ledipasvir/sofosbuvir e del 96% (126/131) con 12 settimane di trattamento con ledipasvir/sofosbuvir.

**Tabella 11: Percentuali di recidiva in base alle caratteristiche basali nello studio ION-3, popolazione con fallimento virologico\***

	<b>LDV/SOF 8 settimane (n = 213)</b>	<b>LDV/SOF+RBV 8 settimane (n = 210)</b>	<b>LDV/SOF 12 settimane (n = 211)</b>
<i>Sesso</i>			
Maschile	8% (10/129)	7% (8/114)	2% (3/127)
Femminile	1% (1/84)	1% (1/96)	0% (0/84)
<i>Genotipo IL28</i>			
CC	4% (2/56)	0% (0/57)	0% (0/54)
Non CC	6% (9/157)	6% (9/153)	2% (3/157)
<i>HCV RNA al basale<sup>a</sup></i>			
HCV RNA <6 milioni di UI/mL	2% (2/121)	2% (3/136)	2% (2/128)
HCV RNA ≥6 milioni di UI/mL	10% (9/92)	8% (6/74)	1% (1/83)

\* Esclusi i pazienti persi al *follow-up* o che hanno revocato il consenso.

a I valori di HCV RNA sono stati determinati con il test TaqMan Roche; il valore di HCV RNA di un paziente può variare da una visita all'altra.

#### *Adulti naïve al trattamento con o senza cirrosi – ION-1 (studio 0102) – Genotipo 1*

ION-1 è stato uno studio randomizzato, in aperto, che ha valutato 12 e 24 settimane di trattamento con ledipasvir/sofosbuvir con o senza ribavirina in 865 pazienti naïve al trattamento con CHC di genotipo 1, compresi i soggetti con cirrosi (randomizzati 1:1:1:1). La randomizzazione è stata stratificata in base alla presenza o assenza di cirrosi e al genotipo HCV (1a *versus* 1b).

**Tabella 12: Caratteristiche demografiche e basali dello studio ION-1**

Distribuzione dei pazienti	LDV/SOF 12 settimane (n = 214)	LDV/SOF+ RBV 12 settimane (n = 217)	LDV/SOF 24 settimane (n = 217)	LDV/SOF+ RBV 24 settimane (n = 217)	TOTALE (n = 865)
Età (anni): mediana (intervallo)	52 (18-75)	52 (18-78)	53 (22-80)	53 (24-77)	52 (18-80)
Sesso maschile	59% (127)	59% (128)	64% (139)	55% (119)	59% (513)
Etnia: nera/afroamericana	11% (24)	12% (26)	15% (32)	12% (26)	12% (108)
bianca	87% (187)	87% (188)	82% (177)	84% (183)	85% (735)
Genotipo 1a <sup>a</sup>	68% (145)	68% (148)	67% (146)	66% (143)	67% (582)
Genotipo IL28 CC	26% (55)	35% (76)	24% (52)	34% (73)	30% (256)
<i>Punteggio Metavir determinato con 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)
Non interpretabile	<1% (1)	1% (2)	<1% (1)	0% (0)	<1% (4)

a Due pazienti nel braccio di trattamento LDV/SOF 12 settimane, un paziente nel braccio di trattamento LDV/SOF+RBV 12 settimane, due pazienti nel braccio di trattamento LDV/SOF 24 settimane e due pazienti nel braccio di trattamento LDV/SOF+RBV 24 settimane non presentavano un sottotipo confermato del genotipo 1.

b I risultati non mancanti del FibroTest sono stati trasformati in punteggi Metavir in base ai seguenti valori:  
0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

**Tabella 13: Percentuali di risposta nello studio ION-1**

	LDV/SOF 12 settimane (n = 214)	LDV/SOF+RBV 12 settimane (n = 217)	LDV/SOF 24 settimane (n = 217)	LDV/SOF+RBV 24 settimane (n = 217)
SVR	99% (210/213)	97% (211/217)	98% (213/217)	99% (215/217)
<i>Risultati nei pazienti senza SVR</i>				
Fallimento virologico durante il trattamento	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
Altro <sup>c</sup>	<1% (2/213)	3% (6/217)	<1% (2/217)	<1% (2/217)
<i>Percentuali di SVR per sottogruppi selezionati</i>				
<i>Genotipo</i>				
Genotipo 1a	98% (142/145)	97% (143/148)	99% (144/146)	99% (141/143)
Genotipo 1b	100% (67/67)	99% (67/68)	97% (67/69)	100% (72/72)
<i>Cirrosi<sup>d</sup></i>				
No	99% (176/177)	97% (177/183)	98% (181/184)	99% (178/180)
Sì	94% (32/34)	100% (33/33)	97% (32/33)	100% (36/36)

a Un paziente è stato escluso dal braccio di trattamento LDV/SOF 12 settimane e un paziente è stato escluso dal braccio di trattamento LDV/SOF+RBV 24 settimane a causa di un'infezione da CHC di genotipo 4.

b Il denominatore per la recidiva è rappresentato dal numero di pazienti con HCV RNA <LLOQ all'ultima valutazione durante il trattamento.

c "Altro" comprende i pazienti che non hanno ottenuto una SVR e non hanno soddisfatto i criteri di fallimento virologico (ad es. persi al follow-up).

d I pazienti per cui mancava lo stato di cirrosi sono stati esclusi da questa analisi di sottogruppi.

#### *Adulti precedentemente trattati con o senza cirrosi – ION-2 (studio 0109) – Genotipo 1*

ION-2 è stato uno studio randomizzato, in aperto, volto a valutare 12 e 24 settimane di trattamento con ledipasvir/sofosbuvir con o senza ribavirina (randomizzazione 1:1:1:1) in pazienti con infezione da HCV di genotipo 1, con o senza cirrosi, nei quali era fallita una terapia precedente a base di interferone, incluse le terapie contenenti un inibitore della proteasi dell'HCV. La randomizzazione è stata stratificata in base alla presenza o assenza di cirrosi, al genotipo HCV (1a *versus* 1b) e alla risposta a una precedente terapia anti-HCV (recidiva/ripositivizzazione *versus* assenza di risposta).



**Tabella 14: Caratteristiche demografiche e basali dello studio ION-2**

Distribuzione dei pazienti	LDV/SOF 12 settimane (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 12 settimane (n = 111)	LDV/SOF 24 settimane (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 24 settimane (n = 111)	TOTALE (n = 440)
Età (anni): mediana (intervallo)	56 (24-67)	57 (27-75)	56 (25-68)	55 (28-70)	56 (24-75)
Sesso maschile	68% (74)	64% (71)	68% (74)	61% (68)	65% (287)
Etnia: nera/afroamericana	22% (24)	14% (16)	16% (17)	18% (20)	18% (77)
bianca	77% (84)	85% (94)	83% (91)	80% (89)	81% (358)
Genotipo 1a	79% (86)	79% (88)	78% (85)	79% (88)	79% (347)
<i>Precedente terapia anti-HCV</i>					
PEG-IFN+RBV	39% (43)	42% (47)	53% (58)	53% (59)	47% (207) <sup>a</sup>
Inibitore della proteasi dell'HCV+ PEG-IFN+RBV	61% (66)	58% (64)	46% (50)	46% (51)	53% (231) <sup>a</sup>
Genotipo IL28 CC	9% (10)	10% (11)	14% (16)	16% (18)	13% (55)
<i>Punteggio Metavir determinato con 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)
Non interpretabile	0% (0)	0% (0)	2% (2)	0% (0)	<1% (2)

a In un paziente nel braccio di trattamento LDV/SOF 24 settimane e in un paziente nel braccio di trattamento LDV/SOF+RBV 24 settimane era fallita una terapia precedente a base di interferone non pegilato.

b I risultati non mancanti del FibroTest sono stati trasformati in punteggi Metavir in base ai seguenti valori: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

**Tabella 15: Percentuali di risposta nello studio ION-2**

	LDV/SOF 12 settimane (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 settimane (n = 111)	LDV/SOF 24 settimane (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 settimane (n = 111)
SVR	94% (102/109)	96% (107/111)	99% (108/109)	99% (110/111)
<i>Risultati nei pazienti senza SVR</i>				
Fallimento virologico durante il trattamento	0/109	0/111	0/109	<1% (1/111)
Recidiva <sup>a</sup>	6% (7/108)	4% (4/111)	0/109	0/110
Altro <sup>b</sup>	0/109	0/111	<1% (1/109)	0/111
<i>Percentuali di SVR per sottogruppi selezionati</i>				
<i>Genotipo</i>				
Genotipo 1a	95% (82/86)	95% (84/88)	99% (84/85)	99% (87/88)
Genotipo 1b	87% (20/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)
<i>Cirrosi</i>				
No	95% (83/87)	100% (88/88) <sup>c</sup>	99% (85/86) <sup>c</sup>	99% (88/89)
Si <sup>d</sup>	86% (19/22)	82% (18/22)	100% (22/22)	100% (22/22)
<i>Precedente terapia anti-HCV</i>				
PEG-IFN+RBV	93% (40/43)	96% (45/47)	100% (58/58)	98% (58/59)
Inibitore della proteasi dell'HCV+ PEG-IFN+RBV	94% (62/66)	97% (62/64)	98% (49/50)	100% (51/51)

a Il denominatore per la recidiva è rappresentato dal numero di pazienti con HCV RNA <LLOQ all'ultima valutazione durante il trattamento.

b "Altro" comprende i pazienti che non hanno ottenuto una SVR e non hanno soddisfatto i criteri di fallimento virologico (ad es. persi al follow-up).

c I pazienti per cui mancava lo stato di cirrosi sono stati esclusi da questa analisi di sottogruppi.

d Punteggio Metavir = 4 o punteggio di Ishak ≥5 determinato tramite biopsia epatica o punteggio FibroTest >0,75 e (APRI) >2.

La Tabella 16 presenta le percentuali di recidiva con regimi di 12 settimane (con o senza ribavirina) per sottogruppi selezionati (vedere anche il paragrafo precedente "Effetto delle varianti HCV associate a resistenza al basale sull'esito del trattamento"). Nei pazienti non cirrotici si sono verificate recidive

solo in presenza di RAV dell'NS5A al basale e durante la terapia con ledipasvir/sofosbuvir senza ribavirina. Nei pazienti cirrotici si sono verificate recidive con entrambi i regimi e in assenza e presenza di RAV dell'NS5A al basale.

**Tabella 16: Percentuali di recidiva per sottogruppi selezionati nello studio ION-2**

	<b>LDV/SOF 12 settimane (n = 109)</b>	<b>LDV/SOF+RBV 12 settimane (n = 111)</b>	<b>LDV/SOF 24 settimane (n = 109)</b>	<b>LDV/SOF+RBV 24 settimane (n = 111)</b>
Numero di responder alla fine del trattamento	108	111	109	110
<i>Cirrosi</i>				
No	5% (4/86) <sup>a</sup>	0% (0/88) <sup>b</sup>	0% (0/86) <sup>b</sup>	0% (0/88)
Sì	14% (3/22)	18% (4/22)	0% (0/22)	0% (0/22)
<i>Presenza di sostituzioni dell'NS5A associate a resistenza al basale<sup>c</sup></i>				
No	3% (3/91) <sup>d</sup>	2% (2/94)	0% (0/96)	0% (0/95) <sup>f</sup>
Sì	24% (4/17) <sup>e</sup>	12% (2/17)	0% (0/13)	0% (0/14)

- a Questi 4 pazienti non cirrotici che hanno presentato recidive avevano tutti polimorfismi dell'NS5A associati a resistenza al basale.
- b I pazienti per cui mancava lo stato di cirrosi sono stati esclusi da questa analisi di sottogruppi.
- c L'analisi (tramite sequenziamento massivo) includeva i polimorfismi dell'NS5A associati a resistenza che conferivano una variazione >2,5 volte della EC<sub>50</sub> (K24G/N/R, M28A/G/T, Q30E/G/H/L/K/R/T, L31I/F/M/V, P32L, S38F, H58D, A92K/T e Y93C/F/H/N/S per il genotipo 1a e L31I/F/M/V, P32L, P58D, A92K e Y93C/H/N/S per l'infezione da HCV di genotipo 1b).
- d 3/3 di questi pazienti erano affetti da cirrosi.
- e 0/4 di questi pazienti erano affetti da cirrosi.
- f Un paziente che ha raggiunto un carico virale <LLOQ alla fine del trattamento non aveva dati su NS5A al basale ed è stato escluso dall'analisi.

#### *Adulti precedentemente trattati con cirrosi – SIRIUS – Genotipo 1*

SIRIUS comprendeva pazienti con cirrosi compensata nei quali era fallita prima una terapia con interferone pegilato (PEG-IFN) + ribavirina e quindi una terapia a base di interferone pegilato + ribavirina + un inibitore della proteasi NS3/4A. La cirrosi è stata definita mediante biopsia, Fibroscan (>12,5 kPa) o FibroTest >0,75 e un indice rapporto AST:piastre (*AST:platelet ratio index*, APRI) >2.

Lo studio (in doppio cieco e controllato verso placebo) ha valutato 24 settimane di trattamento con ledipasvir/sofosbuvir (con un placebo di ribavirina) *versus* 12 settimane di trattamento con ledipasvir/sofosbuvir con ribavirina. I pazienti inclusi in quest'ultimo braccio di trattamento hanno ricevuto il placebo (per ledipasvir/sofosbuvir e ribavirina) nelle prime 12 settimane e in seguito una terapia attiva in cieco nelle 12 settimane successive. I pazienti sono stati stratificati in base al genotipo HCV (1a *versus* 1b) e alla risposta al trattamento precedente (se era stato raggiunto un HCV RNA <LLOQ).

Le caratteristiche demografiche e basali erano bilanciate nei due gruppi di trattamento. L'età mediana era di 56 anni (intervallo: da 23 a 77); il 74% dei pazienti era di sesso maschile; per il 97% erano bianchi; il 63% aveva un'infezione da HCV di genotipo 1a; il 94% aveva alleli IL28B non CC (CT o TT).

Dei 155 pazienti arruolati, 1 paziente ha interrotto il trattamento mentre riceveva il placebo. Dei 154 pazienti rimanenti, un totale di 149 in entrambi i gruppi di trattamento ha ottenuto una SVR12; il 96% (74/77) dei pazienti nel gruppo ledipasvir/sofosbuvir con ribavirina per 12 settimane e il 97% (75/77) dei pazienti nel gruppo ledipasvir/sofosbuvir per 24 settimane. Tutti e 5 i pazienti che non hanno ottenuto una SVR12 hanno presentato recidive dopo una risposta di fine trattamento (vedere sopra, paragrafo “Resistenza” – “In studi clinici”).

#### *Adulti precedentemente trattati che erano falliti con sofosbuvir + ribavirina ± PEG-IFN*

L'efficacia di ledipasvir/sofosbuvir nei pazienti nei quali era precedentemente fallito un trattamento con sofosbuvir + ribavirina ± PEG-IFN è supportata da due studi clinici. Nello studio 1118, 44 pazienti con infezione da genotipo 1, inclusi 12 pazienti cirrotici, nei quali era precedentemente

fallito un trattamento con sofosbuvir + ribavirina + PEG-IFN o con sofosbuvir + ribavirina sono stati trattati con ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina per 12 settimane; la SVR è stata del 100% (44/44). Nello studio ION-4 sono stati arruolati 13 pazienti con co-infezione HCV/HIV-1 con genotipo 1, incluso 1 paziente cirrotico, nei quali era fallito un regime con sofosbuvir + ribavirina; la SVR è stata del 100% (13/13) dopo 12 settimane di trattamento con ledipasvir/sofosbuvir.

#### *Adulti con co-infezione HCV/HIV – ION-4*

ION-4 era uno studio clinico in aperto che ha valutato la sicurezza e l'efficacia di 12 settimane di trattamento con ledipasvir/sofosbuvir senza ribavirina in pazienti naïve al trattamento e pretratti per l'HCV con CHC di genotipo 1 o 4 e co-infezione da HIV-1. Nei pazienti pretrattati era fallito un trattamento precedente con PEG-IFN + ribavirina ± un inibitore della proteasi dell'HCV o sofosbuvir + ribavirina ± PEG-IFN. I pazienti ricevevano una terapia antiretrovirale stabile per l'HIV-1 comprendente emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato, somministrati con efavirenz, rilpivirina o raltegravir.

L'età mediana era di 52 anni (intervallo: da 26 a 72); l'82% dei pazienti era di sesso maschile; per il 61% erano bianchi; per il 34% erano neri; il 75% aveva un'infezione da HCV di genotipo 1a; il 2% aveva un'infezione di genotipo 4; il 76% aveva alleli IL28B non CC (CT o TT) e il 20% aveva una cirrosi compensata. Il cinquantacinque per cento (55%) dei pazienti era pretrattato.

**Tabella 17: Percentuali di risposta nello studio ION-4.**

	<b>LDV/SOF 12 settimane (n = 335)</b>
SVR	96% (321/335) <sup>a</sup>
<i>Risultati nei pazienti senza SVR</i>	
Fallimento virologico durante il trattamento	<1% (2/335)
Recidiva <sup>b</sup>	3% (10/333)
Altro <sup>c</sup>	<1% (2/335)
<i>Percentuali di SVR per sottogruppi selezionati</i>	
Pazienti con cirrosi	94% (63/67)
Pazienti precedentemente trattati con cirrosi	98% (46/47)

a Sono stati arruolati nello studio 8 pazienti con infezione da HCV di genotipo 4, di cui 8/8 hanno ottenuto una SVR12.

b Il denominatore per la recidiva è rappresentato dal numero di pazienti con HCV RNA <LLOQ all'ultima valutazione durante il trattamento.

c "Altro" comprende i pazienti che non hanno ottenuto una SVR e non hanno soddisfatto i criteri di fallimento virologico (ad es. persi al follow-up).

#### *Adulti con co-infezione HCV/HIV – ERADICATE*

ERADICATE è stato uno studio in aperto volto a valutare 12 settimane di trattamento con ledipasvir/sofosbuvir in 50 pazienti con CHC di genotipo 1 co-infetti con HIV. Tutti i pazienti erano naïve alla terapia anti-HCV e non erano affetti da cirrosi, il 26% (13/50) dei pazienti era naïve alla terapia antiretrovirale per l'HIV e il 74% (37/50) dei pazienti riceveva in contemporanea una terapia antiretrovirale per l'HIV. Al momento dell'analisi intermedia, 40 pazienti avevano raggiunto le 12 settimane dopo il trattamento e la SVR12 era del 98% (39/40).

#### *Pazienti in attesa di trapianto di fegato e in fase post-trapianto – SOLAR—1 e SOLAR-2*

SOLAR-1 e SOLAR-2 sono due studi clinici in aperto che hanno valutato 12 e 24 settimane di trattamento con ledipasvir/sofosbuvir in associazione con ribavirina in pazienti infetti da HCV di genotipo 1 e 4 che sono stati sottoposti a trapianto epatico e/o affetti da epatopatia scompensata. I due studi presentavano un disegno dello studio identico. I pazienti sono stati arruolati in uno dei sette gruppi in base allo stato del trapianto di fegato e alla gravità della compromissione epatica (vedere Tabella 18). I pazienti con un punteggio CPT >12 sono stati esclusi. All'interno di ogni gruppo, i pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 1:1 per ricevere ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina per 12 o 24 settimane.

Le caratteristiche demografiche e basali sono state bilanciate tra i gruppi di trattamento. L'età mediana dei 670 pazienti trattati era di 59 anni (intervallo da 21 a 81 anni); il 77% dei pazienti erano maschi; il

91% erano bianchi; l'indice di massa corporea medio era di 28 kg/m<sup>2</sup> (intervallo da 18 a 49 kg/m<sup>2</sup>); il 94% e il 6% dei pazienti avevano rispettivamente un'infezione da HCV di genotipo 1 e 4; il 78% dei pazienti non avevano risposto a una precedente terapia per l'HCV. Tra i pazienti con cirrosi scompensata (in fase pre- o post-trapianto), il 64% e il 36% rientravano rispettivamente nelle classi B e C secondo CPT allo screening, il 24% presentava un punteggio MELD (*Model for End Stage Liver Disease*) al basale superiore a 15.

**Tabella 18: Tassi di risposta combinati (SVR12) negli studi SOLAR-1 e SOLAR-2**

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

a Dodici pazienti con trapianto prima della settimana 12 post-trattamento con HCV-RNA <LLOQ all'ultima misurazione prima del trapianto sono stati esclusi.

b Due pazienti che non presentavano cirrosi scompensata e che non avevano ricevuto un trapianto epatico sono stati esclusi a causa dell'incapacità di soddisfare i criteri di inclusione per uno qualsiasi dei gruppi di trattamento.

c CPT = Child-Pugh-Turcotte. FCH = epatite colestatica fibrosante. CPT A = punteggio CPT 5-6 (compensato), CPT B = punteggio CPT 7-9 (scompensato), CPT C = punteggio CPT 10-12 (scompensato).

Quaranta pazienti con CHC di genotipo 4 sono stati reclutati negli studi SOLAR-1 e SOLAR-2, la SVR12 era del 92% (11/12) e del 100% (10/10) nei pazienti in fase post-trapianto senza cirrosi scompensata e del 60% (6/10) e del 75% (6/8) nei pazienti con cirrosi scompensata (in fase pre- e post-trapianto epatico) trattati per 12 o 24 settimane, rispettivamente. Dei 7 pazienti che non hanno raggiunto la SVR12, 3 hanno mostrato una recidiva, tutti erano affetti da cirrosi scompensata e tutti sono stati trattati con ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina per 12 settimane.

Le variazioni nel punteggio MELD e CPT dal basale alla settimana 12 post-trattamento sono state analizzate per tutti i pazienti con cirrosi scompensata (in fase pre o post-trapianto) che hanno raggiunto la SVR12 e per i quali erano disponibili dati (n=123) per valutare l'effetto della SVR12 sulla funzionalità epatica.

*Variazione del punteggio MELD:* tra i pazienti che hanno raggiunto la SVR12 con 12 settimane di trattamento a base di ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina, il 57% (70/123) e il 19% (23/123) hanno avuto un miglioramento o nessun cambiamento nel punteggio MELD dal basale alla settimana 12 post-trattamento, rispettivamente; dei 32 pazienti il cui punteggio MELD era ≥15 al basale, il 59% (19/32) aveva un punteggio MELD <15 alla settimana 12 post-trattamento. Il miglioramento osservato nel punteggio MELD era riconducibile soprattutto al miglioramento della bilirubina totale.

*Variazione del punteggio e della classe CPT:* tra i pazienti che hanno raggiunto una SVR12 con 12 settimane di trattamento a base di ledipasvir/sofosbuvir con ribavirina, il 60% (74/123) e il 34% (42/123) hanno mostrato un miglioramento o nessun cambiamento dei punteggi CPT dal basale alla settimana 12 post-trattamento, rispettivamente; dei 32 pazienti che avevano una classe C secondo CPT al basale, il 53% (17/32) aveva una cirrosi di classe B secondo CPT alla settimana 12 post-trattamento; degli 88 pazienti che avevano una cirrosi di classe B secondo CPT al basale, il 25% (22/88) di essi aveva una cirrosi di classe A secondo CPT alla settimana 12 post-trattamento. Il miglioramento osservato nel punteggio CPT era riconducibile soprattutto al miglioramento della bilirubina totale e dell'albumina.

#### *Efficacia e sicurezza clinica nel genotipo 2, 3, 4, 5 e 6 (vedere anche paragrafo 4.4)*

Ledipasvir/sofosbuvir è stato valutato per il trattamento dell'infezione non da genotipo 1 in piccoli studi di fase 2, come riassunto di seguito.

Gli studi clinici hanno arruolato pazienti con o senza cirrosi, naïve al trattamento o con precedente fallimento virologico dopo terapia con PEG-IFN + ribavirina +/- un inibitore della proteasi dell'HCV.

Per le infezioni da genotipo 2, 4, 5 e 6, la terapia consisteva in ledipasvir/sofosbuvir senza ribavirina, somministrato per 12 settimane (Tabella 19). Per l'infezione da genotipo 3, ledipasvir/sofosbuvir è stato somministrato con o senza ribavirina, sempre per 12 settimane (Tabella 20).

**Tabella 19: Percentuali di risposta (SVR12) con ledipasvir/sofosbuvir per 12 settimane in pazienti con infezione da HCV di genotipo 2, 4, 5 e 6**

Studio	GT	n	TE <sup>a</sup>	SVR12		Recidiva <sup>b</sup>
				Globale	Cirrosi	
Studio 1468 (LEPTON)	2	26	19% (5/26)	96% (25/26)	100% (2/2)	0% (0/25)
Studio 1119	4	44	50% (22/44)	93% (41/44)	100% (10/10)	7% (3/44)
Studio 1119	5	41	49% (20/41)	93% (38/41)	89% (8/9)	5% (2/40)
Studio 0122 (ELECTRON-2)	6	25	0% (0/25)	96% (24/25)	100% (2/2)	4% (1/25)

a TE: numero di pazienti pretrattati (*treatment-experienced*).

b Il denominatore per la recidiva è rappresentato dal numero di pazienti con HCV RNA <LLOQ all'ultima valutazione durante il trattamento.

**Tabella 20: Percentuali di risposta (SVR12) in pazienti con infezione da genotipo 3 (ELECTRON-2)**

	LDV/SOF+RBV 12 settimane		LDV/SOF 12 settimane	
	SVR	Recidiva <sup>a</sup>	SVR	Recidiva <sup>a</sup>
Naïve al trattamento	100% (26/26)	0% (0/26)	64% (16/25)	33% (8/24)
Pazienti senza cirrosi	100% (20/20)	0% (0/21)	71% (15/21)	25% (5/20)
Pazienti con cirrosi	100% (6/6)	0% (0/5)	25% (1/4)	75% (3/4)
Pretrattati	82% (41/50)	16% (8/49)	NS	NS
Pazienti senza cirrosi	89% (25/28)	7% (2/27)	NS	NS
Pazienti con cirrosi	73% (16/22)	27% (6/22)	NS	NS

NS: non studiata.

a Il denominatore per la recidiva è rappresentato dal numero di pazienti con HCV RNA <LLOQ all'ultima valutazione durante il trattamento.

#### *Pazienti con compromissione renale*

Lo studio clinico in aperto 0154 ha valutato la sicurezza e l'efficacia di 12 settimane di trattamento con ledipasvir/sofosbuvir in 18 pazienti con infezione da HCV di genotipo 1 con severa compromissione renale che non richiedeva dialisi. Al basale due pazienti manifestavano cirrosi e l'eGFR media era pari a 24,9 mL/min (intervallo: 9,0-39,6). È stata raggiunta una SVR12 in 18 pazienti su 18.

Lo studio 4063 era uno studio clinico in aperto a tre bracci che ha valutato 8, 12 e 24 settimane di trattamento con ledipasvir/sofosbuvir su un totale di 95 pazienti con CHC di genotipo 1 (72%), 2 (22%), 4 (2%), 5 (1%) o 6 (2%) e con ESRD che richiedeva dialisi: 45 pazienti con infezione da HCV di genotipo 1 senza cirrosi naïve al trattamento hanno ricevuto ledipasvir/sofosbuvir per 8 settimane; 31 pazienti con infezione da HCV di genotipo 1 già trattati in precedenza e pazienti con infezione di genotipo 2, 5 e 6 senza cirrosi naïve al trattamento o già trattati in precedenza hanno ricevuto ledipasvir/sofosbuvir per 12 settimane; e 19 pazienti con infezione da HCV di genotipo 1, 2 e 4 con cirrosi compensata hanno ricevuto ledipasvir/sofosbuvir per 24 settimane. Dei 95 pazienti totali, al basale, il 20% dei pazienti aveva cirrosi, il 22% era precedentemente trattato, il 21% aveva ricevuto un trapianto di rene, il 92% era in emodialisi e l'8% era in dialisi peritoneale; la durata media della dialisi era di 11,5 anni (range da 0,2 a 43,0 anni). I tassi di risposta virologica sostenuta (*sustained*

*virological response*, SVR) per i gruppi di trattamento di 8, 12 e 24 settimane con ledipasvir/sofosbuvir erano, rispettivamente, del 93% (42/45), 100% (31/31) e 79% (15/19). Dei 7 pazienti che non hanno raggiunto la SVR12, nessuno ha avuto un fallimento virologico o una recidiva.

#### *Popolazione pediatrica*

L'efficacia di ledipasvir/sofosbuvir in pazienti con infezione da HCV di età pari o superiore a 3 anni è stata valutata in uno studio clinico di fase 2 in aperto che ha arruolato 226 pazienti, 221 pazienti con CHC di genotipo 1, 2 pazienti con CHC di genotipo 3 e 3 pazienti con CHC di genotipo 4 (Studio 1116) (vedere il paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

#### *Pazienti di età compresa tra 12 e <18 anni:*

Ledipasvir/sofosbuvir è stato valutato in 100 pazienti di età compresa tra 12 e <18 anni con infezione da HCV di genotipo 1. Un totale di 80 pazienti (n=80) era naïve al trattamento, mentre 20 pazienti (n=20) erano già stati esposti al trattamento in precedenza. Tutti i pazienti sono stati trattati con ledipasvir/sofosbuvir per 12 settimane.

Le caratteristiche demografiche e basali sono state bilanciate tra pazienti naïve al trattamento e già esposti al trattamento in precedenza. L'età mediana era 15 anni (intervallo: da 12 a 17); il 63% dei pazienti erano donne; il 91% erano bianchi, il 7% neri e il 2% erano asiatici; il 13% erano ispanici/latini; il peso corporeo medio era di 61,3 kg (intervallo: da 33,0 a 126,0 kg); il 55% aveva livelli di HCV RNA al basale maggiori o uguali a 800.000 UI/mL; l'81% aveva un'infezione da HCV di genotipo 1a ed 1 paziente naïve al trattamento aveva cirrosi nota. La maggioranza dei pazienti (84%) era stata infettata tramite trasmissione verticale.

La percentuale di SVR12 era complessivamente del 98% (98% [78/80] in pazienti naïve al trattamento e il 100% [20/20] in pazienti già esposti al trattamento). Due pazienti su 100 in totale (2%), entrambi naïve al trattamento, non hanno raggiunto SVR12 (a causa di perdita al *follow-up*). Nessun paziente ha manifestato fallimento virologico.

#### *Pazienti di età compresa tra 6 e <12 anni:*

Ledipasvir/sofosbuvir è stato valutato in 92 pazienti di età compresa tra 6 e <12 anni con infezione da HCV di genotipo 1, 3 o 4. Un totale di 72 pazienti (78%) erano naïve al trattamento e 20 pazienti (22%) erano già stati esposti al trattamento in precedenza. Ottantanove pazienti (87 con infezione da HCV di genotipo 1 e 2 con infezione da HCV di genotipo 4) sono stati trattati con ledipasvir/sofosbuvir per 12 settimane, 1 paziente con infezione da HCV di genotipo 1 con cirrosi che era già stato trattato in precedenza ha assunto ledipasvir/sofosbuvir per 24 settimane e 2 pazienti con infezione da HCV di genotipo 3 già trattati hanno ricevuto ledipasvir/sofosbuvir più ribavirina per 24 settimane. L'età mediana era 9 anni (intervallo: da 6 a 11); il 59% dei pazienti erano uomini; il 79% erano bianchi, l'8% neri e il 5% erano asiatici; il 10% erano ispanici/latini; il peso corporeo medio era di 32,8 kg (intervallo: da 17,5 a 76,4 kg); il 59% aveva livelli di HCV RNA al basale maggiori o uguali a 800.000 UI/mL; l'84% aveva un'infezione da HCV di genotipo 1a; 2 pazienti (1 naïve al trattamento e 1 già trattato in precedenza) avevano cirrosi nota. La maggioranza dei pazienti (97%) era stata infettata tramite trasmissione verticale.

La percentuale di SVR era complessivamente del 99% (99% [88/89], 100% [1/1] e 100% [2/2] in pazienti trattati, rispettivamente, con ledipasvir/sofosbuvir per 12 settimane, ledipasvir/sofosbuvir per 24 settimane e ledipasvir/sofosbuvir più ribavirina per 24 settimane). L'unico paziente naïve al trattamento con infezione da HCV di genotipo 1 e cirrosi che è stato trattato con Harvoni per 12 settimane non ha raggiunto la SVR12 e ha avuto una recidiva.

#### *Pazienti di età compresa tra 3 e <6 anni:*

Ledipasvir/sofosbuvir è stato valutato in 34 pazienti di età compresa tra 3 e <6 anni con infezione da HCV di genotipo 1 (n = 33) o genotipo 4 (n = 1). Tutti i pazienti erano naïve al trattamento e sono stati trattati con ledipasvir/sofosbuvir per 12 settimane. L'età mediana era 5 anni (intervallo: da 3 a 5); il 71% dei pazienti erano donne; il 79% erano bianchi, il 3% neri e il 6% erano asiatici; il 18% erano ispanici/latini; il peso corporeo medio era di 19,2 kg (intervallo: da 10,7 a 33,6 kg); il 56% aveva

livelli di HCV RNA al basale maggiori o uguali a 800.000 UI/mL; l'82% aveva un'infezione da HCV di genotipo 1a; nessun paziente aveva cirrosi nota. Tutti i pazienti (100%) erano stati infettati tramite trasmissione verticale.

La percentuale di SVR era complessivamente del 97% (97% [32/33] in pazienti con infezione da HCV di genotipo 1 e 100% [1/1] in pazienti con infezione da HCV di genotipo 4). Un paziente che ha interrotto anticipatamente il trattamento dello studio dopo cinque giorni a causa di sapore anormale del medicinale non ha raggiunto la SVR.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

Dopo somministrazione orale di ledipasvir/sofosbuvir in pazienti con infezione da HCV, il picco di concentrazione plasmatica mediano per ledipasvir è stato osservato 4,0 ore dopo la somministrazione. Sofosbuvir è stato assorbito rapidamente e il picco di concentrazione plasmatica mediano è stato osservato ~1 ora dopo la somministrazione. Il picco di concentrazione plasmatica mediano di GS-331007 è stato osservato 4 ore dopo la somministrazione.

Sulla base dell'analisi farmacocinetica di popolazione in pazienti con infezione da HCV, la media geometrica dell' $AUC_{0-24}$  allo stato stazionario di ledipasvir ( $n = 2.113$ ), sofosbuvir ( $n = 1.542$ ) e GS-331007 ( $n = 2.113$ ) è stata, rispettivamente, di 7.290, 1.320 e 12.000 ng•h/mL. La  $C_{max}$  allo stato stazionario di ledipasvir, sofosbuvir e GS-331007 è stata, rispettivamente, di 323, 618 e 707 ng/mL. L' $AUC_{0-24}$  e la  $C_{max}$  di sofosbuvir e GS-331007 sono state simili in soggetti adulti sani e pazienti con infezione da HCV. In confronto ai soggetti sani ( $n = 191$ ), l' $AUC_{0-24}$  e la  $C_{max}$  di ledipasvir sono state inferiori, rispettivamente, del 24% e 32% nei pazienti con infezione da HCV. L' $AUC$  di ledipasvir è proporzionale alla dose nell'intervallo compreso tra 3 e 100 mg. Le  $AUC$  di sofosbuvir e GS-331007 sono pressoché proporzionali alla dose nell'intervallo compreso tra 200 mg e 400 mg.

### *Effetti dell'assunzione di cibo*

Rispetto all'assunzione a digiuno, la somministrazione di una dose singola di ledipasvir/sofosbuvir con un pasto a contenuto lipidico moderato o elevato ha aumentato l' $AUC_{0-inf}$  di sofosbuvir di circa 2 volte, ma non ha influenzato significativamente la  $C_{max}$  di sofosbuvir. L'esposizione a GS-331007 e a ledipasvir non è risultata modificata in presenza di un pasto dell'uno o dell'altro tipo. Harvoni può essere somministrato indipendentemente dall'assunzione di cibo.

### Distribuzione

Ledipasvir è legato per >99,8% alle proteine plasmatiche umane. Dopo una dose singola da 90 mg di [ $^{14}C$ ]-ledipasvir in soggetti sani, il rapporto sangue-plasma della radioattività del [ $^{14}C$ ] è stato compreso tra 0,51 e 0,66.

Sofosbuvir è legato per il 61-65% circa alle proteine plasmatiche umane e il legame è indipendente dalla concentrazione del medicinale nell'intervallo compreso tra 1 µg/mL e 20 µg/mL. Il legame proteico di GS-331007 nel plasma umano è risultato minimo. Dopo una dose singola da 400 mg di [ $^{14}C$ ]-sofosbuvir in soggetti sani, il rapporto sangue-plasma della radioattività del [ $^{14}C$ ] è stato di circa 0,7.

### Biotrasformazione

*In vitro* non è stato osservato alcun metabolismo rilevabile di ledipasvir da parte degli enzimi umani CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4. Sono stati osservati indizi di un lento metabolismo ossidativo tramite un meccanismo ignoto. Dopo una dose singola di 90 mg di [ $^{14}C$ ]-ledipasvir, l'esposizione sistemica a ledipasvir è stata dovuta quasi esclusivamente al farmaco parentale (> 98%). La forma immodificata di ledipasvir è anche la forma principale presente nelle feci.

Sofosbuvir è ampiamente metabolizzato nel fegato a formare l'analogo nucleosidico trifosfato GS-461203, farmacologicamente attivo. Il metabolita attivo non viene osservato. La via di attivazione metabolica comprende l'idrolisi sequenziale del residuo estere carbossilico, catalizzata dagli enzimi umani cathepsina A o carbossilesterasi 1 e il clivaggio del fosforamidato da parte della proteina *histidine triad nucleotide-binding protein 1* seguito da fosforilazione da parte della via di biosintesi del pirimidin nucleotide. La defosforilazione induce la formazione del metabolita nucleosidico GS-331007, che non può essere ri-fosforilato in misura efficace e non possiede alcuna attività anti-HCV *in vitro*. Nell'ambito di ledipasvir/sofosbuvir, GS-331007 è responsabile dell'85% circa dell'esposizione sistemica totale.

### Eliminazione

Dopo una singola dose orale da 90 mg di [<sup>14</sup>C]-ledipasvir, il recupero totale medio della radioattività del [<sup>14</sup>C] nelle feci e nelle urine è stato dell'87%, con la maggior parte della dose radioattiva recuperata dalle feci (86%). La forma immodificata di ledipasvir escreta nelle feci costituiva in media il 70% della dose somministrata e il metabolita ossidativo M19 costituiva il 2,2% della dose. Questi dati suggeriscono che l'escrezione biliare della forma immodificata di ledipasvir sia un'importante via di eliminazione, mentre l'escrezione renale costituisca una via di importanza secondaria (circa 1%). L'emivita terminale mediana di ledipasvir in volontari sani dopo la somministrazione di ledipasvir/sofosbuvir a digiuno è stata di 47 ore.

Dopo una singola dose orale da 400 mg di [<sup>14</sup>C]-sofosbuvir, il recupero totale medio della dose è stato superiore al 92% e costituito all'80%, 14% e 2,5% circa, rispettivamente, dal recupero nelle urine, nelle feci e nell'aria espirata. La maggior parte della dose di sofosbuvir recuperata nelle urine era costituita da GS-331007 (78%), mentre il 3,5% è stato recuperato sotto forma di sofosbuvir. Questi dati indicano che la clearance renale è la via di eliminazione principale di GS-331007 e che una percentuale elevata è secreta attivamente. L'emivita terminale mediana di sofosbuvir e GS-331007 dopo la somministrazione di ledipasvir/sofosbuvir è stata, rispettivamente, di 0,5 e 27 ore.

Né ledipasvir né sofosbuvir costituiscono substrati dei trasportatori di captazione epatici, del trasportatore di cationi organici (OCT) 1, del polipeptide trasportatore di anioni organici (OATP) 1B1 o OATP1B3. GS-331007 non è un substrato dei trasportatori renali come il trasportatore di anioni organici (OAT)1, OAT3 o OCT2.

### Potenziale effetto *in vitro* di ledipasvir/sofosbuvir su altri medicinali

Alle concentrazioni cliniche, ledipasvir non è un inibitore dei trasportatori epatici come OATP 1B1 o 1B3, BSEP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, del trasportatore di estrusione multifarmaco e tossine (MATE) 1, della proteina di resistenza multipla ai farmaci (MRP) 2 o MRP4. Sofosbuvir e GS-331007 non sono inibitori dei trasportatori dei farmaci P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 e GS-331007 non è un inibitore di OAT1, OCT2 e MATE1.

Sofosbuvir e GS-331007 non sono inibitori o induttori degli enzimi CYP o uridina difosfato glucuronosiltransferasi (UGT) 1A1.

### Proprietà farmacocinetiche in popolazioni particolari

#### *Etnia e sesso*

Per ledipasvir, sofosbuvir o GS-331007 non sono state riscontrate differenze farmacocinetiche clinicamente rilevanti dovute all'etnia. Per sofosbuvir o GS-331007 non sono state riscontrate differenze farmacocinetiche clinicamente rilevanti dovute al sesso. L'AUC e la C<sub>max</sub> di ledipasvir sono state maggiori nelle donne in confronto agli uomini, rispettivamente del 77% e 58%; tuttavia, la correlazione tra il sesso e l'esposizione a ledipasvir non è stata considerata clinicamente rilevante.

#### *Anziani*

L'analisi farmacocinetica di popolazione in pazienti con infezione da HCV ha evidenziato che, nella fascia d'età analizzata (18-80 anni), l'età non ha avuto alcun effetto clinicamente rilevante



sull'esposizione a ledipasvir, sofosbuvir o GS-331007. Gli studi clinici condotti con ledipasvir/sofosbuvir hanno incluso 235 pazienti (l'8,6% del numero totale di pazienti) di età pari o superiore a 65 anni.

#### *Compromissione renale*

Un riassunto degli effetti dei vari gradi di compromissione renale (CR) sull'esposizione ai componenti di Harvoni rispetto a soggetti con funzione renale normale, descritti nel paragrafo seguente, sono forniti nella Tabella 21.

**Tabella 21: Effetti dei vari gradi di compromissione renale sull'esposizione (AUC) a sofosbuvir, GS-331007, e ledipasvir rispetto a soggetti con funzione renale normale**

	Soggetti HCV negativi					Soggetti con infezione da HCV	
	CR lieve (eGFR $\geq 50$ e $< 80$ mL/ min/ 1,73 m <sup>2</sup> )	CR moderata (eGFR $\geq 30$ e $< 50$ mL/ min/ 1,73 m <sup>2</sup> )	CR severa (eGFR $< 30$ mL/ min/ 1,73 m <sup>2</sup> )	ESRD che richiedeva dialisi		CR severa (eGFR $< 30$ mL/ min/ 1,73 m <sup>2</sup> )	ESRD che richiedeva dialisi
				Dosato 1 ora prima della dialisi	Dosato 1 ora dopo la dialisi		
Sofosbuvir	↑1,6 volte	↑2,1 volte	↑2,7 volte	↑1,3 volte	↑1,6 volte	↑~2 volte	↑1,9 volte
GS-331007	↑1,6 volte	↑1,9 volte	↑5,5 volte	↑≥10 volte	↑≥20 volte	↑~6 volte	↑23 volte
Ledipasvir	-	-	↔	-	-	-	↑1,6 volte

↔ indica nessun cambio clinicamente rilevante dell'esposizione a ledipasvir.

La farmacocinetica di ledipasvir è stata studiata con una dose singola da 90 mg di ledipasvir in pazienti adulti HCV negativi con compromissione renale severa (eGFR  $< 30$  mL/min secondo Cockcroft-Gault, CrCl mediana [intervallo] 22 [17-29] mL/min).

La farmacocinetica di sofosbuvir è stata studiata in pazienti adulti HCV negativi con compromissione renale lieve (eGFR  $\geq 50$  e  $< 80$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>), moderata (eGFR  $\geq 30$  e  $< 50$  mL/min/1,73m<sup>2</sup>) e severa (eGFR  $< 30$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) e in pazienti con ESRD e necessità di emodialisi dopo una dose singola da 400 mg di sofosbuvir, in confronto ai pazienti con funzione renale normale (eGFR  $> 80$  mL/min/1,73 m<sup>2</sup>). GS-331007 viene rimosso con successo tramite emodialisi, con un coefficiente di estrazione di circa il 53%. Dopo una dose singola da 400 mg di sofosbuvir, un'emodialisi della durata di 4 ore ha rimosso il 18% della dose somministrata di sofosbuvir.

Nei pazienti con infezione da HCV e severa compromissione renale trattati con ledipasvir/sofosbuvir per 12 settimane (n=18), la farmacocinetica di ledipasvir, sofosbuvir e GS-331007 era compatibile con quella osservata nei pazienti HCV-negativi con severa compromissione renale.

La farmacocinetica di ledipasvir, di sofosbuvir e di GS-331007 è stata studiata in pazienti adulti con infezione da HCV e con ESRD che richiedeva dialisi trattati con ledipasvir/sofosbuvir (n = 94) per 8, 12 o 24 settimane, ed è stata confrontata con la farmacocinetica nei pazienti senza compromissione renale degli studi clinici di fase 2/3 su ledipasvir/sofosbuvir.

#### *Compromissione epatica*

La farmacocinetica di ledipasvir è stata studiata con una dose singola da 90 mg di ledipasvir in pazienti adulti HCV negativi con compromissione epatica severa (classe C secondo CPT). L'esposizione plasmatica a ledipasvir (AUC<sub>inf</sub>) è stata simile nei pazienti con compromissione epatica severa e nei pazienti di controllo con funzione epatica normale. L'analisi farmacocinetica di popolazione nei pazienti adulti con infezione da HCV ha evidenziato che la cirrosi (inclusa cirrosi scompensata) non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sull'esposizione a ledipasvir.

La farmacocinetica di sofosbuvir è stata studiata dopo la somministrazione di 400 mg di sofosbuvir per 7 giorni in pazienti adulti con infezione da HCV e compromissione epatica moderata o severa (classe B e C secondo CPT). In confronto ai pazienti con funzione epatica normale, l'AUC<sub>0-24</sub> di sofosbuvir è stata superiore del 126% e 143%, rispettivamente in caso di compromissione epatica

moderata e severa, mentre l'AUC<sub>0-24</sub> di GS-331007 è stata superiore del 18% e 9% rispettivamente. L'analisi farmacocinetica di popolazione nei pazienti con infezione da HCV ha evidenziato che la cirrosi (inclusa cirrosi scompensata) non ha avuto effetti clinicamente rilevanti sull'esposizione a sofosbuvir e GS-331007.

#### *Peso corporeo*

Il peso corporeo non ha avuto alcun effetto significativo sull'esposizione a sofosbuvir secondo un'analisi farmacocinetica di popolazione. L'esposizione a ledipasvir diminuisce con l'aumento del peso corporeo, ma l'effetto non è considerato clinicamente rilevante.

#### *Popolazione pediatrica*

Le esposizioni a ledipasvir, sofosbuvir e GS-331007 in pazienti pediatrici di età pari o superiore a 3 anni erano simili a quelle degli adulti ottenute da studi di fase 2/3, dopo la somministrazione di ledipasvir/sofosbuvir. Gli intervalli di confidenza al 90% dei minimi quadrati geomentrici indicano rapporti per i tutti i parametri PK di interesse compresi nei limiti di somiglianza predefiniti inferiori a 2 volte (da 50% a 200%), ad eccezione di C<sub>tau</sub> di ledipasvir in pazienti pediatrici di 12 anni ed oltre, il quale era superiore dell'84% ( IC al 90%: da 168% a 203% ) e non era considerato clinicamente rilevante.

La farmacocinetica di ledipasvir, sofosbuvir e GS-331007 non è stata stabilita in pazienti pediatrici di età <3 anni (vedere paragrafo 4.2).

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

#### Ledipasvir

Non sono stati individuati organi bersaglio di tossicità negli studi condotti con ledipasvir nel ratto e nel cane a esposizioni AUC superiori di circa 7 volte rispetto all'esposizione nell'uomo alla dose clinica raccomandata.

Ledipasvir non è risultato genotossico in una serie di test *in vitro* o *in vivo* comprendenti mutagenicità batterica, aberrazione cromosomica con linfociti umani del sangue periferico e test del micronucleo nel ratto *in vivo*.

Ledipasvir non è risultato cancerogeno nello studio di 26 settimane su topi transgenici ras26H e negli studi di carcinogenicità sui ratti a 2 anni, ad una esposizione fino a 26 volte superiore nei topi ed 8 volte superiore nei ratti rispetto alla esposizione umana.

Ledipasvir non ha avuto effetti avversi sull'accoppiamento e sulla fertilità. Nei ratti femmina, il numero medio di corpi lutei e sedi d'impianto è stato leggermente ridotto a esposizioni materne superiori di 6 volte rispetto all'esposizione nell'uomo alla dose clinica raccomandata. Al livello al quale non è stato osservato alcun effetto, l'esposizione AUC a ledipasvir è stata superiore rispettivamente di circa 7 e 3 volte nei maschi e nelle femmine rispetto all'esposizione nell'uomo alla dose clinica raccomandata.

Non sono stati osservati effetti teratogeni negli studi di tossicità dello sviluppo condotti con ledipasvir nel ratto e nel coniglio.

In uno studio pre- e postnatale nel ratto, a una dose materna tossica, la prole in fase di sviluppo ha presentato in media una riduzione del peso corporeo e dell'aumento del peso corporeo in caso di esposizione *in utero* (tramite somministrazione alla madre) e durante l'allattamento (tramite latte materno) a un'esposizione materna superiore di 4 volte rispetto all'esposizione nell'uomo alla dose clinica raccomandata. Nella prole non vi sono stati effetti sulla sopravvivenza, sullo sviluppo fisico e comportamentale e sulla capacità riproduttiva a esposizioni materne simili all'esposizione nell'uomo alla dose clinica raccomandata.

Quando somministrato ai ratti durante l'allattamento, ledipasvir è stato riscontrato nel plasma dei ratti allattati, verosimilmente a causa dell'escrezione di ledipasvir nel latte.

#### Valutazione del rischio ambientale (ERA)

Studi di valutazione del rischio ambientale hanno mostrato che ledipasvir ha il potenziale di essere molto persistente e molto bioaccumulabile ( vPvB) nell'ambiente ( vedere paragrafo 6.6).

#### Sofosbuvir

In studi di tossicologia a dosi ripetute sul ratto e sul cane, dosi elevate di una miscela diastereoisomerica 1:1 hanno causato effetti avversi epatici (cane) e cardiaci (ratto) e reazioni gastrointestinali (cane). Non è stato possibile rilevare l'esposizione a sofosbuvir in studi su roditori probabilmente a causa dell'elevata attività delle esterasi; l'esposizione al principale metabolita GS-331007 a dosi che causano effetti avversi è stata tuttavia superiore di 16 volte (ratto) e 71 volte (cane) rispetto all'esposizione clinica a 400 mg di sofosbuvir. Non sono stati osservati referti epatici e cardiaci in studi di tossicità cronica a esposizioni superiori di 5 volte (ratto) e 16 volte (cane) rispetto all'esposizione clinica. Non sono stati osservati referti epatici e cardiaci negli studi di carcinogenicità della durata di 2 anni a esposizioni superiori di 17 volte (topo) e 9 volte (ratto) rispetto all'esposizione clinica.

Sofosbuvir non è risultato genotossico in una serie di test *in vitro* o *in vivo* comprendenti mutagenicità batterica, aberrazione cromosomica con linfociti umani del sangue periferico e test del micronucleo nel topo *in vivo*.

Studi di cancerogenicità sul topo e sul ratto non indicano alcun potenziale cancerogeno di sofosbuvir somministrato a dosi fino a 600 mg/kg/die nel topo e a 750 mg/kg/die nel ratto. L'esposizione a GS-331007 in questi studi è stata superiore fino a 17 volte (topo) e 9 volte (ratto) rispetto all'esposizione clinica a 400 mg di sofosbuvir.

Sofosbuvir non ha avuto effetti sulla vitalità embrio-fetale o sulla fertilità nel ratto e non è stato teratogeno in studi sullo sviluppo del ratto e del coniglio. Non sono stati riferiti effetti avversi sul comportamento, sulla riproduzione o sullo sviluppo della prole nel ratto. In studi sul coniglio, l'esposizione a sofosbuvir è stata superiore di 6 volte rispetto all'esposizione clinica prevista. In studi sul ratto non è stato possibile determinare l'esposizione a sofosbuvir ma i margini di esposizione basati sul principale metabolita umano erano superiori di circa 5 volte rispetto all'esposizione clinica a 400 mg di sofosbuvir.

Il materiale derivato da sofosbuvir è stato trasferito attraverso la placenta in ratti gravidi e nel latte di ratti che allattavano.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo di granulato

Copovidone  
Lattosio monoidrato  
Cellulosa microcristallina  
Croscarmellosa sodica  
Silice anidra colloidale  
Magnesio stearato

#### Film di rivestimento

Ipromellosa  
Biossido di titanio (E171)  
Macrogol  
Ossido di ferro giallo (E172)  
Ossido di ferro rosso (E172)  
Copolimero di metacrilato butilato basico  
Talco  
Silice anidra colloidale

#### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

#### **6.3 Periodo di validità**

4 anni.

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Harvoni 33,75 mg/150 mg e 45 mg/200 mg granulato rivestito è fornito in bustine con film di poliestere/alluminio/polietilene in scatole. Ogni scatola contiene 28 bustine.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Questo medicinale può rappresentare un rischio per l'ambiente( vedere paragrafo 5.3)

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

### **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/14/958/004  
EU/1/14/958/005

### **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data della prima autorizzazione: 17 novembre 2014  
Data del rinnovo più recente: 01 agosto 2019

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

### **• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione. In seguito, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenterà gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

### **• Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**



## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL  
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**ETICHETTA DEL FLACONE E DELLA SCATOLA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Harvoni 90 mg/400 mg compresse rivestite con film  
ledipasvir/sofosbuvir

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 90 mg di ledipasvir e 400 mg di sofosbuvir.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio e giallo tramonto FCF (E110). Per maggiori informazioni vedere il foglio illustrativo.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

28 compresse rivestite con film.  
84 (3 flaconi da 28) compresse rivestite con film.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/14/958/001 28 compresse rivestite con film  
EU/1/14/958/002 84 (3 flaconi da 28) compresse rivestite con film

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Harvoni 90 mg/400 mg compresse rivestite con film [solo confezionamento esterno]

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC {numero}  
SN {numero}  
NN {numero}

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**ETICHETTA DEL FLACONE E DELLA SCATOLA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Harvoni 45 mg/200 mg compresse rivestite con film  
ledipasvir/sofosbuvir

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni compressa rivestita con film contiene 45 mg di ledipasvir e 200 mg di sofosbuvir.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio. Per maggiori informazioni vedere il foglio illustrativo.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

28 compresse rivestite con film.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/14/958/003 28 compresse rivestite con film

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Harvoni 45 mg/200 mg compresse rivestite con film [solo confezionamento esterno]

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC {numero}  
SN {numero}  
NN {numero}

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**ETICHETTA DELLA SCATOLA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Harvoni 33,75 mg/150 mg granulato rivestito in bustina  
ledipasvir/sofosbuvir

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni bustina di granulato rivestito contiene 33,75 mg di ledipasvir e 150 mg di sofosbuvir.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio. Per maggiori informazioni vedere il foglio illustrativo.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

28 bustine in una scatola.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/14/958/004 28 bustine

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Harvoni 33,75 mg/150 mg granulato rivestito in bustina [solo confezionamento esterno]

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC {numero}  
SN {numero}  
NN {numero}

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**BUSTINA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Harvoni 33,75 mg/150 mg granulato rivestito in bustina  
ledipasvir/sofosbuvir  
Uso orale

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

**6. ALTRO**

GILEAD



**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL  
CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**ETICHETTA DELLA SCATOLA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Harvoni 45 mg/200 mg granulato rivestito in bustina  
ledipasvir/sofosbuvir

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)  
ATTIVO(I)**

Ogni bustina di granulato rivestito contiene 45 mg di ledipasvir e 200 mg di sofosbuvir.

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene lattosio. Per maggiori informazioni vedere il foglio illustrativo.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

28 bustine in una scatola.

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE  
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/14/958/005 28 bustine

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Harvoni 45 mg/200 mg granulato rivestito in bustina [solo confezionamento esterno]

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC {numero}  
SN {numero}  
NN {numero}

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**BUSTINA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Harvoni 45 mg/200 mg granulato rivestito in bustina  
ledipasvir/sofosbuvir  
Uso orale

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**4. NUMERO DI LOTTO<, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO>**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

**6. ALTRO**

GILEAD

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore**

**Harvoni 90 mg/400 mg compresse rivestite con film**

**Harvoni 45 mg/200 mg compresse rivestite con film**

ledipasvir/sofosbuvir

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

### **Contenuto di questo foglio:**

1. Cos'è Harvoni e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Harvoni
3. Come prendere Harvoni
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Harvoni
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

**Se Harvoni è stato prescritto per suo/a figlio/a, tutte le informazioni contenute in questo foglio illustrativo sono da riferirsi a suo/a figlio/a (in tal caso, legga "suo/a figlio/a" invece di "lei").**

### **1. Cos'è Harvoni e a cosa serve**

Harvoni è un medicinale che contiene i principi attivi ledipasvir e sofosbuvir. Harvoni viene somministrato per trattare l'infezione cronica (a lungo termine) da virus dell'epatite C in **adulti e bambini di età pari o superiore a 3 anni**.

L'epatite C è un'infezione del fegato causata da un virus. I principi attivi presenti nel medicinale agiscono insieme bloccando due differenti proteine necessarie al virus per crescere e riprodursi, e consentono di eliminare definitivamente l'infezione dall'organismo.

Harvoni viene talvolta preso insieme a un altro medicinale, la ribavirina.

È molto importante leggere anche i fogli illustrativi degli altri medicinali che assumerà insieme a Harvoni. Per qualsiasi dubbio sui medicinali, si rivolga al medico o al farmacista.

### **2. Cosa deve sapere prima di prendere Harvoni**

#### **Non prenda Harvoni**

- **se è allergico** al ledipasvir, al sofosbuvir o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6 di questo foglio illustrativo)
- **se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:**
  - **rifampicina e rifabutina** (antibiotici usati per trattare infezioni come la tubercolosi);
  - **iperico o erba di San Giovanni** (un medicinale a base di erbe usato per trattare la depressione);
  - **carbamazepina, fenobarbital e fenitoina** (medicinali usati per trattare l'epilessia e prevenire le convulsioni);
  - **rosuvastatina** (un medicinale usato per trattare il colesterolo alto).

➔ Se una di queste condizioni la riguarda, **non prenda Harvoni e informi immediatamente il medico.**

### **Avvertenze e precauzioni**

Il medico sa se una qualsiasi delle condizioni seguenti la riguarda e ne terrà conto prima di iniziare il trattamento con Harvoni.

- **altri problemi al fegato** diversi dall'epatite C, ad esempio
  - **se è in attesa di un trapianto di fegato**
  - **se ha in corso o ha avuto un'infezione da virus dell'epatite B**, in quanto il medico può desiderare di monitorarla più da vicino;
- **problemi ai reni o se è in dialisi renale**, in quanto Harvoni non è stato studiato a fondo in pazienti con problemi renaligravi;
- **trattamento in corso per un'infezione da HIV**, in quanto il medico può volerla monitorare più attentamente.

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Harvoni se:

- sta prendendo o ha preso negli ultimi mesi amiodarone, un medicinale per il trattamento del battito cardiaco irregolare, poiché può causare un rallentamento del battito del cuore con esito fatale. Il medico può considerare trattamenti diversi se lei ha assunto questo medicinale. Se il trattamento con Harvoni è necessario, potrebbe essere sottoposto a monitoraggio cardiaco supplementare.
- ha il diabete. Dopo l'inizio della terapia con Harvoni, può essere necessario un monitoraggio più attento dei livelli di glucosio nel sangue e/o una modifica della terapia antidiabetica. Alcuni pazienti diabetici hanno manifestato bassi livelli di zucchero nel sangue (ipoglicemia) dopo aver iniziato il trattamento con medicinali quali Harvoni.

**Informi immediatamente il medico** se sta assumendo o ha assunto negli ultimi mesi medicinali per problemi cardiaci e durante il trattamento si manifestano:

- battito cardiaco lento o irregolare, o disturbi del ritmo cardiaco;
- fiato corto o peggioramento di una condizione di fiato corto esistente;
- dolore al petto;
- stordimento
- palpitazioni;
- semi-svenimento o svenimento.

### **Analisi del sangue**

Il medico effettuerà determinate analisi del sangue prima, durante e dopo il trattamento con Harvoni. In questo modo:

- il medico potrà decidere se lei deve assumere Harvoni e per quanto tempo;
- il medico potrà confermare che il trattamento è stato efficace e il virus dell'epatite C non è più presente.

### **Bambini e adolescenti**

Non dia questo medicinale a bambini sotto i 3 anni di età. L'uso di Harvoni nei bambini di età inferiore a 3 anni non è ancora stato studiato.

### **Altri medicinali e Harvoni**

**Informi il medico o il farmacista** se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Warfarin e altri medicinali simili denominati antagonisti della vitamina K utilizzati per fluidificare il sangue. Il medico potrà aumentare la frequenza delle analisi del sangue per controllare che la coagulazione avvenga correttamente.

La funzionalità epatica può subire alterazioni con il trattamento dell'epatite C e, pertanto, avere conseguenze su altri medicinali (ad es. medicinali utilizzati per sopprimere il sistema immunitario, ecc.). Il medico può avere la necessità di monitorare attentamente questi altri medicinali che lei sta assumendo e modificare la dose dopo l'inizio della terapia con Harvoni.

Se non è sicuro sull'assunzione di altri medicinali, si rivolga al medico o al farmacista.

#### **Alcuni medicinali non devono essere assunti con Harvoni:**

- **Non prenda alcun altro medicinale che contenga sofosbuvir, uno dei principi attivi contenuti in Harvoni.**
- **Informi il medico o il farmacista** se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:
  - **amiodarone**, usato per il trattamento del battito cardiaco irregolare;
  - **tenofovir disoproxil fumarato**, o qualsiasi medicinale contenente tenofovir disoproxil fumarato, usato per trattare l'infezione da HIV;
  - **digossina** usata per trattare determinate malattie del cuore;
  - **dabigatran** usato per fluidificare il sangue;
  - **statine** usate per trattare il colesterolo alto;
  - **rifapentina** (antibiotico usato per trattare infezioni come la tubercolosi);
  - **oxcarbazepina** (medicinale usato per trattare l'epilessia e prevenire le convulsioni);
  - **tipranavir** (usato per trattare l'infezione da HIV).

L'assunzione di Harvoni con uno qualsiasi di questi medicinali può renderli meno efficaci, oppure gli eventuali effetti indesiderati possono peggiorare. Può essere necessario che il medico le prescriva un medicinale diverso o modifichi la dose del medicinale che sta assumendo.

- **Chieda consiglio al medico o al farmacista** se prende medicinali usati per trattare **l'ulcera gastrica, il bruciore di stomaco o il reflusso acido**, che includono:
  - antiacidi (come idrossido di alluminio/magnesio o carbonato di calcio). Questi medicinali devono essere presi almeno 4 ore prima o 4 ore dopo Harvoni;
  - inibitori della pompa protonica (come omeprazolo, lansoprazolo, rabeprazolo, pantoprazolo ed esomeprazolo). Questi medicinali devono essere presi contemporaneamente a Harvoni. Non prenda inibitori della pompa protonica prima di Harvoni. Il medico può prescrivere un medicinale diverso o modificare la dose del medicinale che sta assumendo;
  - antagonisti dei recettori H<sub>2</sub> (come famotidina, cimetidina, nizatidina o ranitidina). Il medico può prescrivere un medicinale diverso o modificare la dose del medicinale che sta assumendo.

Questi medicinali possono ridurre i livelli di ledipasvir nel sangue. Se sta assumendo uno di questi medicinali, il medico le prescriverà un medicinale diverso per l'ulcera gastrica, il bruciore di stomaco o il reflusso acido, oppure le consiglierà come e quando prendere il medicinale in questione.

#### **Gravidanza e contraccezione**

Gli effetti di Harvoni durante la gravidanza non sono noti. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Se Harvoni viene assunto insieme a ribavirina, deve essere evitata una gravidanza. È molto importante leggere con molta attenzione il paragrafo "Gravidanza" del foglio illustrativo della ribavirina. Ribavirina può essere molto dannosa per il feto. Pertanto, devono essere prese precauzioni particolari nell'attività sessuale se vi è una qualsiasi possibilità che si verifichi una gravidanza.

- Lei o il/la partner dovete utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante e per un po' di tempo dopo il trattamento con Harvoni insieme a ribavirina. È molto importante leggere con molta attenzione il paragrafo "Gravidanza" del foglio illustrativo della ribavirina. Chieda al medico quale metodo contraccettivo efficace è adatto a lei.
- Se lei o la partner rimane incinta durante il trattamento con Harvoni e ribavirina o nei mesi seguenti, deve rivolgersi immediatamente al medico.

### **Allattamento**

**Non allatti con latte materno durante il trattamento con Harvoni.** Non è noto se ledipasvir o sofosbuvir, i due principi attivi di Harvoni, passino nel latte materno.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Se si sente stanco/a dopo aver assunto Harvoni, non svolga attività che richiedono concentrazione, come ad esempio guidare veicoli, andare in bici o usare macchinari.

**Harvoni 90 mg/400 mg compresse rivestite con film e 45 mg/200 mg compresse rivestite con film contengono lattosio**

- **Se il medico le ha diagnosticato un'intolleranza ad alcuni zuccheri, informi il medico prima di prendere questo medicinale.**

**Harvoni 90 mg/400 mg compresse rivestite con film contiene giallo tramonto FCF (E110) che può causare reazioni allergiche**

- **Informi il medico se è allergico al giallo tramonto FCF, denominato anche "E110", prima di prendere questo medicinale.**

### **Harvoni contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

## **3. Come prendere Harvoni**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

### **Dose raccomandata**

**Harvoni deve essere assunto secondo le indicazioni del medico.** La dose raccomandata di Harvoni negli adulti è di **una compressa rivestita con film da 90 mg/400 mg una volta al giorno**. Il medico le dirà per quante settimane dovrà prendere Harvoni.

**La dose raccomandata di Harvoni nei bambini di età pari o superiore a 3 anni si basa sul peso corporeo. Prendere Harvoni secondo le indicazioni del medico.**

Deglutisca le compresse intere, con o senza cibo. Non le mastichi, spezzi o frantui perché hanno un gusto molto amaro. Informi il medico o il farmacista se ha difficoltà a deglutire le compresse.

**Se sta assumendo un antiacido,** lo prenda almeno 4 ore prima o almeno 4 ore dopo Harvoni.

**Se sta assumendo un inibitore della pompa protonica,** lo prenda contemporaneamente a Harvoni. Non lo prenda prima di Harvoni.



**Se vomita dopo aver preso Harvoni**, la quantità di Harvoni nel sangue può essere modificata. L'efficacia di Harvoni può quindi essere ridotta.

- Se vomita **entro 5 ore** dall'assunzione di Harvoni, prenda un'altra dose.
- Se vomita **dopo 5 ore** dall'assunzione di Harvoni, non deve prendere un'altra dose fino alla dose successiva all'ora stabilita.

### **Se prende più Harvoni di quanto deve**

Se accidentalmente assume una dose maggiore di quella raccomandata, consulti immediatamente il medico o il pronto soccorso più vicino. Porti con sé il flacone contenente le compresse, in modo da poter spiegare facilmente cosa ha assunto.

### **Se dimentica di prendere Harvoni**

È importante non dimenticare alcuna dose di questo medicinale.

Se dimentica una dose, pensi a quanto tempo è passato da quando ha assunto Harvoni l'ultima volta:

- **Se se ne accorge entro 18 ore** dal momento in cui solitamente assume Harvoni, deve assumere la dose il più presto possibile. Prenda quindi la dose successiva all'ora abituale.
- **Se sono trascorse 18 o più ore** dal momento in cui solitamente assume Harvoni, attenda e prenda la dose successiva all'ora abituale. Non prenda una dose doppia (due dosi a breve distanza l'una dall'altra).

### **Non interrompa il trattamento con Harvoni**

Non interrompa il trattamento con questo medicinale a meno che non glielo abbia ordinato il medico. È molto importante completare l'intero trattamento per dare al medicinale la possibilità di combattere l'infezione da virus dell'epatite C.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati. Se assume Harvoni possono comparire uno o più dei seguenti effetti indesiderati:

### **Effetti indesiderati molto comuni**

*(possono interessare più di 1 persona su 10)*

- cefalea
- sensazione di stanchezza

### **Effetti indesiderati comuni**

*(possono interessare più di 1 persona su 10)*

- eruzione cutanea

### **Altri effetti che possono essere osservati durante il trattamento con Harvoni**

La frequenza dei seguenti effetti indesiderati non è nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

- gonfiore di viso, labbra, lingua o gola (angioedema).

### **Altri effetti che possono essere osservati durante il trattamento con sofosbuvir:**

La frequenza dei seguenti effetti indesiderati non è nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

- eruzione cutanea severa diffusa con esfoliazione della pelle che può essere accompagnata da febbre, sintomi simil-influenzali, vescicole in bocca, agli occhi e/o ai genitali (sindrome di Stevens-Johnson).

### Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## 5. Come conservare Harvoni

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flacone e sulla scatola dopo “Scad.”. La data di scadenza si riferisce all’ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell’acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l’ambiente.

## 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### Cosa contiene Harvoni

- **I principi attivi sono** ledipasvir e sofosbuvir. Ogni compressa rivestita con film contiene 90 mg di ledipasvir e 400 mg di sofosbuvir o 45 mg di ledipasvir e 200 mg di sofosbuvir.
- **Gli altri componenti sono**  
*Nucleo della compressa:*  
 Copovidone, lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, croscarmellosa sodica, silice anidra colloidale, magnesio stearato  
  
*Film di rivestimento:*  
 Polivinil alcool, biossido di titanio, macrogol , talco e, solo per la compressa da 90 mg/400 mg, giallo tramonto FCF (E110)

### Descrizione dell’aspetto di Harvoni e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film di Harvoni da 90 mg/400 mg sono compresse di colore arancione, di forma di romboidale, con la scritta “GSI” impressa su un lato e “7985” sull’altro lato. La compressa è lunga circa 19 mm e larga 10 mm.

Le compresse rivestite con film di Harvoni da 45 mg/200 mg sono compresse di colore bianco, a forma di capsula, con la scritta “GSI” impressa su un lato e “HRV” sull’altro lato. La compressa è lunga circa 14 mm e larga 7 mm.

Ogni flacone contiene l’agente essiccante gel di silice, che deve rimanere nel flacone per la protezione delle compresse. L’agente essiccante gel di silice è contenuto in una bustina o in un contenitore separato e non deve essere ingerito.

Sono disponibili le seguenti confezioni:

- scatole esterne contenenti 1 flacone da 28 compresse rivestite con film da 90 mg/400 mg e compresse rivestite con film da 45 mg/200 mg.

- scatole esterne contenenti 3 flaconi da 28 (84) compresse rivestite con film solo per le compresse rivestite con film da 90 mg/400 mg. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

#### **Produttore**

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

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

#### **Ελλάδα**

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

#### **Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

#### **España**

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

#### **Polska**

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

#### **France**

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

#### **Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 214 825 999

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**România**

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.  
Tel: + 40 31 631 18 00

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 44 (0) 8000 113700

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

## **Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore**

**Harvoni 33,75 mg/150 mg granulato rivestito in bustina**  
**Harvoni 45 mg/200 mg granulato rivestito in bustina**  
ledipasvir/sofosbuvir

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

### **Contenuto di questo foglio:**

1. Cos'è Harvoni e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Harvoni
3. Come prendere Harvoni
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Harvoni
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

**Se Harvoni è stato prescritto per suo/a figlio/a, tutte le informazioni contenute in questo foglio illustrativo sono da riferirsi a suo/a figlio/a (in tal caso, legga "suo/a figlio/a" invece di "lei").**

### **1. Cos'è Harvoni e a cosa serve**

Harvoni granulato è un medicinale che contiene i principi attivi ledipasvir e sofosbuvir in forma di granulato. Harvoni viene somministrato per trattare l'infezione cronica (a lungo termine) da virus dell'epatite C in **adulti e bambini di età pari o superiore a 3 anni**.

L'epatite C è un'infezione del fegato causata da un virus. I principi attivi presenti nel medicinale agiscono insieme bloccando due differenti proteine necessarie al virus per crescere e riprodursi, e consentono di eliminare definitivamente l'infezione dall'organismo.

Harvoni viene talvolta preso insieme a un altro medicinale, la ribavirina.

È molto importante leggere anche i fogli illustrativi degli altri medicinali che assumerà insieme a Harvoni. Per qualsiasi dubbio sui medicinali, si rivolga al medico o al farmacista.

### **2. Cosa deve sapere prima di prendere Harvoni**

#### **Non prenda Harvoni**

- **se è allergico** al ledipasvir, al sofosbuvir o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6 di questo foglio illustrativo)

- **se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:**
  - **rifampicina e rifabutina** (antibiotici usati per trattare infezioni come la tubercolosi);
  - **iperico o erba di San Giovanni** (un medicinale a base di erbe usato per trattare la depressione);
  - **carbamazepina, fenobarbital e fenitoina** (medicinali usati per trattare l'epilessia e prevenire le convulsioni);
  - **rosuvastatina** (un medicinale usato per trattare il colesterolo alto).

➔ Se una di queste condizioni la riguarda, **non prenda Harvoni e informi immediatamente il medico.**

### Avvertenze e precauzioni

Il medico sa se una qualsiasi delle condizioni seguenti la riguarda e ne terrà conto prima di iniziare il trattamento con Harvoni.

- **altri problemi al fegato** diversi dall'epatite C, ad esempio
  - **se è in attesa di un trapianto di fegato**
  - **se ha in corso o ha avuto un'infezione da virus dell'epatite B**, in quanto il medico può desiderare di monitorarla più da vicino;
- **problemi ai reni o se è in dialisi renale**, in quanto Harvoni non è stato studiato a fondo in pazienti con problemi renali gravi;
- **trattamento in corso per un'infezione da HIV**, in quanto il medico può volerla monitorare più attentamente.

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Harvoni se:

- sta prendendo o ha preso negli ultimi mesi amiodarone, un medicinale per il trattamento del battito cardiaco irregolare, poiché può causare un rallentamento del battito del cuore con esito fatale. Il medico può considerare trattamenti diversi se lei ha assunto questo medicinale. Se il trattamento con Harvoni è necessario, potrebbe essere sottoposto a monitoraggio cardiaco supplementare.
- ha il diabete. Dopo l'inizio della terapia con Harvoni, può essere necessario un monitoraggio più attento dei livelli di glucosio nel sangue e/o una modifica della terapia antidiabetica. Alcuni pazienti diabetici hanno manifestato bassi livelli di zucchero nel sangue (ipoglicemia) dopo aver iniziato il trattamento con medicinali quali Harvoni.

**Informi immediatamente il medico** se sta assumendo o ha assunto negli ultimi mesi medicinali per problemi cardiaci e durante il trattamento si manifestano:

- battito cardiaco lento o irregolare, o disturbi del ritmo cardiaco;
- fiato corto o peggioramento di una condizione di fiato corto esistente;
- dolore al petto;
- stordimento
- palpitazioni;
- semi-svenimento o svenimento.

### Analisi del sangue

Il medico effettuerà determinate analisi del sangue prima, durante e dopo il trattamento con Harvoni. In questo modo:

- il medico potrà decidere se lei deve assumere Harvoni e per quanto tempo;
- il medico potrà confermare che il trattamento è stato efficace e il virus dell'epatite C non è più presente.

### Bambini e adolescenti

Non dia questo medicinale a bambini sotto i 3 anni di età. L'uso di Harvoni nei bambini di età inferiore a 3 anni non è ancora stato studiato.

## Altri medicinali e Harvoni

**Informi il medico o il farmacista** se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Warfarin e altri medicinali simili denominati antagonisti della vitamina K utilizzati per fluidificare il sangue. Il medico potrà aumentare la frequenza delle analisi del sangue per controllare che la coagulazione avvenga correttamente.

La funzionalità epatica può subire alterazioni con il trattamento dell'epatite C e, pertanto, avere conseguenze su altri medicinali (ad es. medicinali utilizzati per sopprimere il sistema immunitario, ecc.). Il medico può avere la necessità di monitorare attentamente questi altri medicinali che lei sta assumendo e modificare la dose dopo l'inizio della terapia con Harvoni.

Se non è sicuro sull'assunzione di altri medicinali, si rivolga al medico o al farmacista.

### Alcuni medicinali non devono essere assunti con Harvoni:

- **Non prenda alcun altro medicinale che contenga sofosbuvir, uno dei principi attivi contenuti in Harvoni.**
- **Informi il medico o il farmacista se sta assumendo uno qualsiasi dei seguenti medicinali:**
  - **amiodarone**, usato per il trattamento del battito cardiaco irregolare;
  - **tenofovir disoproxil fumarato**, o qualsiasi medicinale contenente tenofovir disoproxil fumarato, usato per trattare l'infezione da HIV;
  - **digossina** usata per trattare determinate malattie del cuore;
  - **dabigatran** usato per fluidificare il sangue;
  - **statine** usate per trattare il colesterolo alto;
  - **rifapentina** (antibiotico usato per trattare infezioni come la tubercolosi);
  - **oxcarbazepina** (medicinale usato per trattare l'epilessia e prevenire le convulsioni);
  - **tipranavir** (usato per trattare l'infezione da HIV).

L'assunzione di Harvoni con uno qualsiasi di questi medicinali può renderli meno efficaci, oppure gli eventuali effetti indesiderati possono peggiorare. Può essere necessario che il medico le prescriva un medicinale diverso o modifichi la dose del medicinale che sta assumendo.

- **Chieda consiglio al medico o al farmacista** se prende medicinali usati per trattare **l'ulcera gastrica, il bruciore di stomaco o il reflusso acido**, che includono:
  - antiacidi (come idrossido di alluminio/magnesio o carbonato di calcio). Questi medicinali devono essere presi almeno 4 ore prima o 4 ore dopo Harvoni;
  - inibitori della pompa protonica (come omeprazolo, lansoprazolo, rabeprazolo, pantoprazolo ed esomeprazolo). Questi medicinali devono essere presi contemporaneamente a Harvoni. Non prenda inibitori della pompa protonica prima di Harvoni. Il medico può prescrivere un medicinale diverso o modificare la dose del medicinale che sta assumendo;
  - antagonisti dei recettori H<sub>2</sub> (come famotidina, cimetidina, nizatidina o ranitidina). Il medico può prescrivere un medicinale diverso o modificare la dose del medicinale che sta assumendo.

Questi medicinali possono ridurre i livelli di ledipasvir nel sangue. Se sta assumendo uno di questi medicinali, il medico le prescriverà un medicinale diverso per l'ulcera gastrica, il bruciore di stomaco o il reflusso acido, oppure le consiglierà come e quando prendere il medicinale in questione.

## Gravidanza e contraccezione

Gli effetti di Harvoni durante la gravidanza non sono noti. Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Se Harvoni viene assunto insieme a ribavirina, deve essere evitata una gravidanza. È molto importante leggere con molta attenzione il paragrafo “Gravidanza” del foglio illustrativo della ribavirina.

Ribavirina può essere molto dannosa per il feto. Pertanto, devono essere prese precauzioni particolari nell’attività sessuale se vi è una qualsiasi possibilità che si verifichi una gravidanza.

- Lei o il/la partner dovete utilizzare un metodo contraccettivo efficace durante e per un po’ di tempo dopo il trattamento con Harvoni insieme a ribavirina. È molto importante leggere con molta attenzione il paragrafo “Gravidanza” del foglio illustrativo della ribavirina. Chiedi al medico quale metodo contraccettivo efficace è adatto a lei.
- Se lei o la partner rimane incinta durante il trattamento con Harvoni e ribavirina o nei mesi seguenti, deve rivolgersi immediatamente al medico.

## Allattamento

**Non allatti con latte materno durante il trattamento con Harvoni.** Non è noto se ledipasvir o sofosbuvir, i due principi attivi di Harvoni, passino nel latte materno.

## Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Se si sente stanco/a dopo aver assunto Harvoni, non svolga attività che richiedono concentrazione, come ad esempio guidare veicoli, andare in bici o usare macchinari.

## Harvoni granulato contiene lattosio

- **Se il medico le ha diagnosticato un’intolleranza ad alcuni zuccheri, informi il medico prima di prendere questo medicinale.**

## Harvoni granulato contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per bustina, cioè essenzialmente ‘senza sodio’.

## 3. Come prendere Harvoni

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

### Dose raccomandata

**Harvoni deve essere assunto secondo le indicazioni del medico.** Il medico le dirà per quanto tempo dovrà prendere Harvoni e quante bustine dovrà assumere.

La dose raccomandata di Harvoni è **l’intero contenuto della bustina, da assumersi una volta al giorno** con o senza cibo.

### Assunzione di Harvoni granulato con cibo per facilitare la deglutizione:

1. Tenere la bustina con la linea di taglio rivolta verso l’alto
2. Agitare delicatamente la bustina per far depositare il contenuto
3. Aprire la bustina strappando lungo la linea di taglio oppure utilizzare un paio di forbici per tagliare la linea



4. Versare l'intero contenuto della bustina in uno o più cucchiaini di cibo non acidificante come sciroppo di cioccolato, purè di patate o gelato a temperatura ambiente o inferiore
5. Assicurarsi che non sia rimasto granulato all'interno della bustina
6. Assumere tutto il granulato entro 30 minuti dopo averlo delicatamente miscelato con il cibo
7. Deglutire la miscela di cibo e granulato senza masticarla per evitare un gusto amaro. Assicurarsi di mangiare tutto il cibo.

**Assunzione di Harvoni granulato senza cibo o acqua o con acqua per facilitare la deglutizione:**

1. Tenere la bustina con la linea di taglio rivolta verso l'alto
2. Agitare delicatamente la bustina per far depositare il contenuto
3. Aprire la bustina strappando lungo la linea di taglio oppure utilizzare un paio di forbici per tagliare la linea
4. Il granulato può essere versato direttamente in bocca e deglutito senza masticarlo per evitare un gusto amaro oppure con liquidi non acidificanti come l'acqua. Non utilizzare succhi di frutta, ad esempio di mela, mirtillo, uva, arancia, ananas, poiché sono acidificanti e non devono essere utilizzati
5. Assicurarsi che non sia rimasto granulato all'interno della bustina
6. Deglutire tutto il granulato.

**Se sta assumendo un antiacido**, lo prenda almeno 4 ore prima o almeno 4 ore dopo Harvoni.

**Se sta assumendo un inibitore della pompa protonica**, lo prenda contemporaneamente a Harvoni. Non lo prenda prima di Harvoni.

**Se vomita dopo aver preso Harvoni**, la quantità di Harvoni nel sangue può essere modificata. L'efficacia di Harvoni può quindi essere ridotta.

- Se vomita **entro 5 ore** dall'assunzione di Harvoni, prenda un'altra dose.
- Se vomita **dopo 5 ore** dall'assunzione di Harvoni, non deve prendere un'altra dose fino alla dose successiva all'ora stabilita.

**Se prende più Harvoni di quanto deve**

Se accidentalmente assume una dose maggiore di quella raccomandata, consulti immediatamente il medico o il pronto soccorso più vicino. Porti con sé la bustina e la scatola, in modo da poter spiegare facilmente cosa ha assunto.

**Se dimentica di prendere Harvoni**

È importante non dimenticare alcuna dose di questo medicinale.

Se dimentica una dose, pensi a quanto tempo è passato da quando ha assunto Harvoni l'ultima volta:

- **Se se ne accorge entro 18 ore** dal momento in cui solitamente assume Harvoni, deve assumere la dose il più presto possibile. Prenda quindi la dose successiva all'ora abituale.
- **Se sono trascorse 18 o più ore** dal momento in cui solitamente assume Harvoni, attenda e prenda la dose successiva all'ora abituale. Non prenda una dose doppia (due dosi a breve distanza l'una dall'altra).

**Non interrompa il trattamento con Harvoni**

Non interrompa il trattamento con questo medicinale a meno che non glielo abbia ordinato il medico. È molto importante completare l'intero trattamento per dare al medicinale la possibilità di combattere l'infezione da virus dell'epatite C.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

#### 4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati. Se assume Harvoni possono comparire uno o più dei seguenti effetti indesiderati:

##### **Effetti indesiderati molto comuni**

*(possono interessare più di 1 persona su 10)*

- cefalea
- sensazione di stanchezza

##### **Effetti indesiderati comuni**

*(possono interessare fino ad 1 persona su 10)*

- eruzione cutanea

##### **Altri effetti che possono essere osservati durante il trattamento con Harvoni**

La frequenza dei seguenti effetti indesiderati non è nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

- gonfiore di viso, labbra, lingua o gola (angioedema).

##### **Altri effetti che possono essere osservati durante il trattamento con sofosbuvir:**

La frequenza dei seguenti effetti indesiderati non è nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

- eruzione cutanea severa diffusa con esfoliazione della pelle che può essere accompagnata da febbre, sintomi simil-influenzali, vescicole in bocca, agli occhi e/o ai genitali (sindrome di Stevens-Johnson).

##### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

#### 5. Come conservare Harvoni

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flacone e sulla scatola dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizzi più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

#### 6. Contenuto della confezione e altre informazioni

##### **Cosa contiene Harvoni**

**I principi attivi sono ledipasvir e sofosbuvir.**

- **Harvoni 33,75 mg/150 mg granulato rivestito in bustina** contiene 33,75 mg di ledipasvir e 150 mg di sofosbuvir.

- **Harvoni 45 mg/200 mg granulato rivestito in bustina** contiene 45 mg di ledipasvir e 200 mg di sofosbuvir.
- **Gli altri componenti sono** copovidone, lattosio monoidrato, cellulosa microcristallina, croscarmellosa sodica, silice anidra colloidale, magnesio stearato, ipromellosa, talco, biossido di titanio, macrogol, ossido di ferro giallo, ossido di ferro rosso, copolimero dell'ammonio metacrilato

### **Descrizione dell'aspetto di Harvoni e contenuto della confezione**

Il granulato è di colore arancione e contenuto in una bustina.

Sono disponibili le seguenti confezioni:

- scatola esterna contenente 28 bustine.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Gilead Sciences Ireland UC  
Carrigtohill  
County Cork, T45 DP77  
Irlanda

### **Produttore**

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

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

#### **Norge**

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

**Ireland**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 353 (0) 214 825 999

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Österreich**

Gilead Sciences GesmbH  
Tel: + 43 1 260 830

**Polska**

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

**Portugal**

Gilead Sciences, Lda.  
Tel: + 351 21 7928790

**România**

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.  
Tel: + 40 31 631 18 00

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Gilead Sciences Ireland UC  
Tel: + 44 (0) 8000 113700

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>