

Venta bajo receta archivada

Comprimidos recubiertos

**COMPOSICIÓN**

Cada comprimido recubierto contiene:  
Ledipasvir.....90 mg  
Sofosbuvir.....400 mg  
Excipientes: Copovidona, Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Alcohó polivinílico parcialmente hidrolizado\*, Dióxido de titanio\*, Polietilenglicol 3350\*, Talco\*, Colorante FD&C Amarillo N°6\*  
\* Se refiere a los componentes del Opadry II anaranjado 85F13912.

**Excipientes con efecto conocido:****HARVONI®** contiene lactosa monohidrato y Colorante FD&C amarillo N°6.**1. ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Grupo farmacoterapéutico: antiviral de acción directa, código ATC: J05AP61

**2. INDICACIONES Y USO**

**HARVONI®** está indicado para el tratamiento de la hepatitis C crónica (HCC) en adultos y en adolescentes entre 12 y 18 años de edad.  
Para consultar la actividad específica frente al genotipo del virus de la hepatitis C (VHC), ver secciones 7.1, 3.2.1, 3.2.3, y 8.

**3. CARACTERÍSTICAS/PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS****3.1 DESCRIPCIÓN**

Los comprimidos de **HARVONI®** son comprimidos de asociación en dosis fijas, que contienen ledipasvir y sofosbuvir. Ledipasvir es un inhibidor del VHC que actúa sobre la proteína NS5A de dicho virus, que es esencial tanto para la replicación del ARN, como para el ensamblaje de los viriones del VHC. Sofosbuvir es un inhibidor pangenotípico de la polimerasa de ARN dependiente del ARN NS5B del VHC, que es esencial para la replicación viral. Sofosbuvir es un profármaco nucleotídico que sufre metabolismo intracelular para formar el trifosfato análogo de la uridina farmacológicamente activo (GS-461203), que puede ser incorporado al ARN del VHC por la polimerasa NS5B y actúa como terminador de cadena.

Comprimido recubierto con película de color anaranjado y forma de rombo, y con "GS1" grabado por un lado y "7985" por el otro.

Los comprimidos de **HARVONI®** se administran por vía oral. Cada comprimido recubierto contiene 90 mg de ledipasvir y 400 mg de sofosbuvir como principios activos. Los comprimidos también incluyen los siguientes excipientes: copovidona, lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio. Los comprimidos están recubiertos con Alcohó polivinílico, Dióxido de titanio, Polietilenglicol 3350, Talco, y Colorante FD&C amarillo N°6.

**3.2 FARMACOLÓGICA CLÍNICA****3.2.1 Mecanismo de acción**

Ledipasvir es un inhibidor del VHC que actúa sobre la proteína NS5A de dicho virus, que es esencial tanto para la replicación del ARN, como para el ensamblaje de los viriones del VHC. La confirmación bioquímica de la inhibición de NS5A por parte de ledipasvir es no posible en la actualidad, ya que NS5A carece de función enzimática. Los ensayos *in vitro* de selección de resistencias y resistencia cruzada indican que el efecto de ledipasvir sobre la NS5A es su modo de acción.

Sofosbuvir es un inhibidor pangenotípico de la polimerasa de ARN dependiente del ARN NS5B del VHC, que es esencial para la replicación viral. Sofosbuvir es un profármaco nucleotídico que sufre metabolismo intracelular para formar el trifosfato análogo de la uridina farmacológicamente activo (GS-461203), que puede ser incorporado al ARN del VHC por la polimerasa NS5B y actúa como terminador de cadena. GS-461203 (el metabolito activo de sofosbuvir) no es un inhibidor de las polimerasas de ADN y ARN humanas ni un inhibidor de la polimerasa de ARN mitocondrial.

**3.2.2 Farmacocinética****Absorción**

Tras la administración oral de ledipasvir/sofosbuvir a pacientes infectados por el VHC, la mediana de las concentraciones plasmáticas máximas de ledipasvir se observó a las 4,0 horas después de la administración. Sofosbuvir se absorbió rápidamente y la mediana de las concentraciones plasmáticas máximas se observó aproximadamente 1 hora después de la administración. La mediana de la concentración plasmática máxima de GS-331007 se observó a las 4 horas después de la administración.

Según los análisis farmacocinéticos poblacionales en pacientes infectados por el VHC, las medias geométricas del AUC<sub>0-24</sub> de ledipasvir (n = 2.113), sofosbuvir (n = 1.542) y GS-331007 (n = 2.113) en situación de equilibrio fueron de 7.290, 1.320 y 12.000 ng·h/ml, respectivamente. Las C<sub>max</sub> de ledipasvir, sofosbuvir y GS-331007 en situación de equilibrio fueron de 323, 618 y 707 ng/ml, respectivamente. El AUC<sub>0-24</sub> y la C<sub>max</sub> de sofosbuvir y GS-331007 fueron similares en los sujetos adultos sanos y en los pacientes con infección por el VHC. En comparación con los sujetos sanos (n = 191), el AUC<sub>0-24</sub> y la C<sub>max</sub>

de ledipasvir fueron un 24 % y un 32 % más bajas, respectivamente, en los pacientes infectados por el VHC. El AUC de ledipasvir es proporcional a la dosis a lo largo del intervalo posológico comprendido entre 3 y 100 mg. Las AUC de sofosbuvir y GS-331007 son casi proporcionales a la dosis a lo largo del intervalo posológico comprendido entre 200 mg y 400 mg.

**Efectos de los alimentos**

En comparación con las condiciones de ayuno, la administración de una dosis única de ledipasvir/sofosbuvir con una comida de contenido graso moderado o alto aumentó el AUC<sub>0-24</sub> de sofosbuvir aproximadamente en 2 veces, pero no afectó significativamente a la C<sub>max</sub> de sofosbuvir. Las exposiciones a GS-331007 y ledipasvir no se alteraron como consecuencia de ninguno de los tipos de comida. **HARVONI®** se puede administrar sin tener en cuenta la ingesta de alimentos.

**Distribución**

Ledipasvir se une a las proteínas plasmáticas humanas en >99,8 %. Tras una dosis única de 90 mg de [<sup>14</sup>C]-ledipasvir en sujetos sanos, el cociente sangre/plasma de radioactividad [<sup>14</sup>C] osciló entre 0,51 y 0,66.

Sofosbuvir se une a las proteínas plasmáticas humanas en aproximadamente un 61-65 % y la unión es independiente de la concentración del fármaco a lo largo del intervalo comprendido entre 1 µg/ml y 20 µg/ml. La unión de GS-331007 a proteínas fue mínima en el plasma humano. Tras una dosis única de 400 mg de [<sup>14</sup>C]-sofosbuvir en sujetos sanos, el cociente sangre/plasma de radioactividad [<sup>14</sup>C] fue de aproximadamente 0,7.

**Biotransformación**

*In vitro*, no se observó un metabolismo detectable de ledipasvir por parte de las enzimas CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4 humanas. Se han observado datos indicativos de un metabolismo oxidativo lento a través de un mecanismo desconocido. Tras una dosis única de 90 mg de [<sup>14</sup>C]-ledipasvir, la exposición sistémica se debió casi exclusivamente al fármaco parental (>98 %). El ledipasvir inalterado también es la principal forma presente en las heces.

Sofosbuvir se metaboliza ampliamente en el hígado para formar el trifosfato análogo del nucleósido farmacológicamente activo GS-461203. No se observa el metabolito activo. La vía de activación metabólica engloba una hidrólisis secuencial del resto de carboxilester catalizado por la catepsina A humana o la carboxilesterasa 1 y una escisión del forostamidato por parte de la proteína fijadora de nucleótidos de la triada de la histidina 1 seguida de una fosforilación a través de la vía de biosíntesis de nucleótidos de pirimidina. La defosforilación da lugar a la formación del metabolito nucleosídico GS-331007, que no se puede refofosforilar eficazmente y carece de actividad contra el VHC *in vitro*. En ledipasvir/sofosbuvir, GS-331007 representa aproximadamente el 85 % de la exposición sistémica total.

**Eliminación**

Tras una dosis única por vía oral de 90 mg de [<sup>14</sup>C]-ledipasvir, la recuperación total media de la radioactividad [<sup>14</sup>C] en las heces y en la orina fue del 87 %, con la mayoría de la dosis radioactiva recuperada en las heces (el 86 %). El ledipasvir inalterado excretado con las heces representó una media del 70 % de la dosis administrada y el metabolito oxidativo M19 representó un 2,2 % de la dosis. Estos datos sugieren que la excreción biliar de ledipasvir inalterado es una vía de eliminación principal y que la excreción renal es una vía de escasa importancia (aproximadamente un 1 %). La mediana de la semivida terminal de ledipasvir en voluntarios sanos tras la administración de ledipasvir/sofosbuvir en ayunas fue de 47 horas.

Tras una dosis única por vía oral de 400 mg de [<sup>14</sup>C]-sofosbuvir, la recuperación total media de la dosis fue superior al 92 %, con una recuperación de aproximadamente el 80 %, el 14 % y el 2,5 % en orina, heces y aire espirado, respectivamente. La mayor parte de la dosis de sofosbuvir recuperada en la orina fue GS-331007 (78 %), mientras que el 3,5 % se recuperó en forma de sofosbuvir. Estos datos indican que la depuración renal es la principal vía de eliminación de GS-331007, con una gran parte secretada activamente. La mediana de la semivida terminal de sofosbuvir y de GS-331007 tras la administración de ledipasvir/sofosbuvir fue de 0,5 y 27 horas, respectivamente. Ni ledipasvir ni sofosbuvir son sustratos de los transportadores de captación hepática, transportador de cationes orgánicos (TCO) 1, polipeptido transportador de aniones orgánicos (PTAO) 1B1 o PTAO1B3. GS-331007 no es un sustrato de los transportadores renales, incluidos el transportador de aniones orgánicos (TAO) 1, TAO3 o TCO2.

**Potencial de ledipasvir/sofosbuvir *in vitro* para afectar a otros medicamentos**  
En las concentraciones alcanzadas en la práctica clínica, ledipasvir no es un inhibidor de los transportadores hepáticos, incluidos el PTAO1B1 o PTAO1B3, BSEP, OCT1, OCT2, TAO1, TAO3, transportador de extrusión de múltiples fármacos y compuestos tóxicos (EMFCT) 1, proteína de resistencia a múltiples fármacos (PRMF) 2 o PRMF4. Sofosbuvir y GS-331007 no son inhibidores de los transportadores de fármacos glucoproteína P y la proteína de resistencia



del cáncer de mama (PRCM), PRMF2, BESB, PTA01B1, PTA01B3 y TC01 y GS-331007 no es un inhibidor de TAO1, TC02 y EMFCT1. Sofosbuvir y GS-331007 no son inhibidores ni inductores de las enzimas del CYP ni de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1.

#### Farmacocinética en poblaciones especiales

##### Raza y sexo

No se han identificado diferencias farmacocinéticas clínicamente relevantes debidas a la raza para ledipasvir, sofosbuvir o GS-331007. No se han identificado diferencias farmacocinéticas clínicamente relevantes debidas al sexo para sofosbuvir o GS-331007. El AUC y la  $C_{max}$  de ledipasvir fueron un 77 % y un 58% más altas, respectivamente, en las mujeres que en los hombres; no obstante, la relación entre sexo y exposición a ledipasvir no se consideró clínicamente relevante.

##### Personas de edad avanzada

Los análisis farmacocinéticos poblacionales en pacientes infectados por el VHC mostraron que dentro del intervalo de edad estudiado (18 a 80 años), la edad no tuvo un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a ledipasvir, sofosbuvir o a GS-331007. Los ensayos clínicos con ledipasvir/sofosbuvir incluyeron a 235 pacientes de edad igual o superior a 65 años (el 8,6% del número total de pacientes).

##### Insuficiencia renal

En la Tabla 1 se muestra un resumen del efecto de diferentes grados de insuficiencia renal (IR) sobre las exposiciones a los componentes de **HARVONI**<sup>®</sup> comparado con sujetos con función renal normal, como se describe en el texto a continuación. (Ver Tabla 1).

La farmacocinética de ledipasvir se estudió con una dosis única de 90 mg del medicamento en pacientes negativos para el VHC con insuficiencia renal grave (TFGe <30 ml/min por Cockcroft-Gault, media [intervalo] del ClCr 22 [17-29] ml/min).

La farmacocinética de sofosbuvir se estudió en pacientes negativos para el VHC con insuficiencia renal leve (TFGe  $\geq 50$  y <80 ml/min/1,73m<sup>2</sup>), moderada (TFGe  $\geq 30$  y <50 ml/min/1,73m<sup>2</sup>) y grave (TFGe <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y en pacientes con nefropatía terminal (NT) que precisan hemodiálisis tras una dosis única de 400 mg de sofosbuvir. En comparación con los pacientes con función renal normal (TFGe  $\geq 80$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), GS-331007 se elimina eficazmente mediante hemodiálisis, con un coeficiente de extracción de aproximadamente el 53 %. Tras una dosis única de 400 mg de sofosbuvir, una hemodiálisis de 4 horas eliminó el 18 % de la dosis de sofosbuvir administrada.

En pacientes infectados con VHC con insuficiencia renal grave tratados con ledipasvir /sofosbuvir durante 12 semanas (n = 18), la farmacocinética de ledipasvir, sofosbuvir y GS-331007 fue consistente con la observada en pacientes negativos para VHC con insuficiencia renal grave.

Se estudió la farmacocinética de ledipasvir, sofosbuvir y GS-331007 en pacientes infectados por el VHC con NT que requerían diálisis tratados con ledipasvir/sofosbuvir (n = 94) durante 8, 12 o 24 semanas, y se comparó con pacientes sin insuficiencia renal en los ensayos de fase 2/3 de ledipasvir/sofosbuvir.

##### Insuficiencia hepática

La farmacocinética de ledipasvir se estudió con una dosis única de 90 mg de ledipasvir en pacientes negativos para el VHC con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh-Turcotte [CPT]). La exposición plasmática (AUC<sub>0-24</sub>) a ledipasvir fue similar en los pacientes con insuficiencia hepática grave y en los pacientes con función hepática normal que actuaron como controles. Los análisis farmacocinéticos poblacionales en pacientes infectados por el VHC indicaron que la cirrosis (incluida la cirrosis descompensada) no tenía un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a ledipasvir.

La farmacocinética de sofosbuvir se estudió tras la administración de 400 mg del medicamento durante 7 días en pacientes infectados por el VHC con insuficiencia hepática moderada y grave (clases B y C de CPT). En comparación con los pacientes con función hepática normal, el AUC<sub>0-24</sub> de sofosbuvir fue un 126 % y un 143 % más alta en los pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave, mientras que el AUC<sub>0-24</sub> de GS-331007 fue un

18 % y un 9 % más alta, respectivamente. Los análisis farmacocinéticos poblacionales en pacientes infectados por el VHC indicaron que la cirrosis (incluida la cirrosis descompensada) no tenía un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a sofosbuvir y a GS-331007.

##### Peso corporal

El peso corporal no tuvo un efecto significativo sobre la exposición a sofosbuvir según un análisis farmacocinético poblacional. La exposición a ledipasvir disminuye con el aumento del peso corporal pero el efecto no se considera clínicamente relevante.

##### Población pediátrica

Las exposiciones a ledipasvir, sofosbuvir y GS-331007 en adolescentes de 12 a <18 años de edad fueron similares a las de los adultos participantes en los estudios de fases 2/3 tras la administración de ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg). No se ha establecido la farmacocinética de ledipasvir, sofosbuvir y de GS-331007 en los pacientes pediátricos menores de 12 años (ver sección 4).

### 3.2.3 Microbiología

#### Actividad antiviral

Los valores de CE<sub>50</sub> de ledipasvir y sofosbuvir frente a replices de longitud completa o quiméricos capaces de codificar secuencias de la NS5A y NS5B a partir de aislamientos clínicos se detallan en la Tabla 2. La presencia de suero humano al 40 % no tuvo efectos sobre la actividad de sofosbuvir contra el VHC pero redujo 12 veces la actividad de ledipasvir contra el VHC frente a los replices del VHC de genotipo 1a. (Ver Tabla 2).

#### Resistencia

##### En cultivos celulares

Se han seleccionado replices del VHC con sensibilidad reducida a ledipasvir en cultivos celulares para los genotipos 1a y 1b. La sensibilidad reducida a ledipasvir se asoció con la sustitución primaria de la NS5A Y93H en ambos genotipos, 1a y 1b. Además, apareció una sustitución Q30E en los replices de genotipo 1a. La mutagénesis dirigida al sitio de las VAR de la NS5A mostró que las sustituciones que confieren una magnitud del cambio >100 y  $\leq 1.000$  de la sensibilidad a ledipasvir son Q30H/R, L31M/M/V, P32L e Y93T en el genotipo 1a y P58D y Y93S en el genotipo 1b; y las sustituciones que confieren una magnitud del cambio >1.000 son M28A/G, Q30E/G/K, H58D, Y93C/H/N/S en el genotipo 1a y A92K e Y93H en el genotipo 1b.

Se han seleccionado replices del VHC con sensibilidad reducida a sofosbuvir en cultivos celulares para múltiples genotipos, entre ellos 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a y 6a. La sensibilidad reducida a sofosbuvir se asoció con la sustitución primaria de la NS5B S282T en todos los genotipos de replicón estudiados. La mutagénesis dirigida al sitio de la sustitución S282T en los replices de 8 genotipos redujo la sensibilidad a sofosbuvir de 2 a 18 veces y disminuyó la capacidad de replicación viral en un 89 % a 99 % en comparación con el tipo salvaje correspondiente.

##### En ensayos clínicos – Adultos genotipo 1

En un análisis combinado de pacientes que en los ensayos de fase 3 (ION-3, ION-1 e ION-2) recibieron ledipasvir/sofosbuvir, 37 (29 con genotipo 1a y 8 con genotipo 1b) reunían los requisitos necesarios para los análisis de resistencia debido a que presentaron fracaso virológico o interrupción precoz del fármaco del ensayo y un ARN del VHC >1.000 UI/ml. Se disponía de datos de secuenciación profunda (punto de corte de la prueba: 1 %) de la NS5A y la NS5B posteriores a la situación basal para 37/37 y 36/37 pacientes, respectivamente. Se observaron variantes asociadas a resistencia (VAR) de la NS5A en aislamientos posteriores a la situación basal de 29/37 pacientes (22/29 de genotipo 1a y 7/8 de genotipo 1b) que no alcanzaron una respuesta virológica sostenida (RVS). De los 29 pacientes con genotipo 1a que reunían los requisitos para los análisis de resistencia, 22/29 (76 %) pacientes albergaban una o más VAR de la NS5A en las posiciones K24, M28, Q30, L31, S38 e Y93 en el momento del fracaso, mientras que en los 7/29 pacientes restantes no se detectaron VAR de la NS5A en el momento del fracaso. Las variantes más frecuentes fueron Q30R, Y93H y L31M. De los 8 pacientes con genotipo 1b que reunían los requisitos para los análisis de resistencia, 7/8 (88 %) albergaban una o más VAR

**Tabla 1: Efecto de diferentes grados de insuficiencia renal sobre las exposiciones (AUC) a sofosbuvir, GS-331007 y ledipasvir comparado con sujetos con función renal normal**

	Sujetos negativos para el VHC						Sujetos infectados por el VHC	
	IR leve (TFGe $\geq 50$ y <80 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )		IR moderada (TFGe $\geq 30$ y <50 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )		IR grave (TFGe <30 ml/min/ 1,73 m <sup>2</sup> )		NT que precisa diálisis	NT que precisa diálisis
	Adminstrado 1 h antes de la diálisis		Adminstrado 1 h después de la diálisis		Adminstrado 1 h después de la diálisis			
Sofosbuvir	1,6 veces†	2,1 veces†	2,7 veces†	1,3 veces†	1,6 veces†	~2 veces†	1,9 veces†	
GS-331007	1,6 veces†	1,9 veces†	5,5 veces†	$\geq 10$ veces†	$\geq 20$ veces†	~6 veces†	23 veces†	
Ledipasvir	-	-	↔	-	-	-	1,6 veces†	

↔ Indica que no hay cambios clínicamente relevantes en la exposición a ledipasvir.

**Tabla 2: Actividad de ledipasvir y sofosbuvir frente a replices quiméricos**

Genotipo de los replices	Actividad de ledipasvir (CE <sub>50</sub> , nM)			Actividad de sofosbuvir (CE <sub>50</sub> , nM)	
	Replices estables	Replices transitorios con NS5A Mediana (intervalo) <sup>a</sup>	Replices estables	Replices transitorios con NS5B Mediana (intervalo) <sup>a</sup>	Replices estables
Genotipo 1a	0.004	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>a</sup>	-	-	-	-

a. Replices transitorios portadores de NS5A o NS5B de aislamiento de pacientes. b. Los replices transitorios portadores de genes NS5A de los genotipos 2b, 5a, 6a y 6e

se utilizaron para analizar el ledipasvir mientras que los replices quiméricos portadores de genes NS5B de los genotipos 2b, 5a o 6a se utilizaron para analizar el sofosbuvir.

de la NSSA en las posiciones L31 e Y93 en el momento del fracaso, mientras que 1/8 pacientes carecía de VAR de la NSSA en el momento del fracaso. La variante más frecuente fue Y93H. Entre los 8 pacientes que carecían de VAR de la NSSA en el momento del fracaso, 7 recibieron 8 semanas de tratamiento (n = 3 con ledipasvir/sofosbuvir; n = 4 con ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina) y 1 paciente recibió ledipasvir/sofosbuvir durante 12 semanas. En los análisis fenotípicos, los aislamientos posteriores a la situación basal de los pacientes que albergaban VAR de la NSSA en el momento del fracaso mostraron una sensibilidad reducida de 20 al menos 243 veces (la dosis más alta analizada) a ledipasvir. La mutagénesis dirigida al sitio de la sustitución Y93H en ambos genotipos, 1a y 1b, y las sustituciones Q30R y L31M en el genotipo 1a redujeron en gran medida la sensibilidad a ledipasvir (magnitud del cambio en la CE<sub>50</sub> que oscilaba entre 544 y 1.677 veces).

Entre los pacientes con hepatopatía compensada después del trasplante o los pacientes con hepatopatía descompensada antes o después del trasplante (ensayos SOLAR-1 y SOLAR-2), la recaída se asoció con la detección de uno o más de los siguientes VAR de la NSSA: K24R, M28T, Q30R/H/K, L31V, H58D e Y93H/C en 12/14 pacientes de genotipo 1a, y L31M, Y93H/W en 6/6 pacientes de genotipo 1b.

La sustitución E237G de la NSSB se detectó en 3 pacientes (1 de genotipo 1b y 2 de genotipo 1a) en los ensayos de fase 3 (I0N-3, I0N-1 e I0N-2) y en 3 pacientes con infección por el genotipo 1a en los ensayos SOLAR-1 y SOLAR-2 en el momento de la recaída. La sustitución E237G mostró una reducción de 1,3 veces en la sensibilidad al sofosbuvir en el ensayo de replices de genotipo 1a. La trascendencia clínica de esta sustitución se desconoce actualmente.

La sustitución S282T de la NSSB asociada con resistencia a sofosbuvir no se detectó en ningún aislamiento de fracaso virológico de los ensayos de fase 3. Sin embargo, la sustitución S282T de la NSSB, en combinación con las sustituciones de la NSSA L31M, Y93H y Q30L, se detectó en un paciente en el momento del fracaso tras 8 semanas de tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir en un ensayo de fase 2 (LONESTAR). Este paciente se volvió a tratar posteriormente con ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina durante 24 semanas y alcanzó una RVS tras dicha repetición del tratamiento.

En el ensayo SIRIUS (ver "Eficacia clínica y seguridad" más abajo), 5 pacientes con infección por el genotipo 1 recayeron después del tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir con o sin ribavirina. Se observaron VAR de la NSSA en la recaída en 5/5 pacientes (para el genotipo 1a: Q30R/H + L31M/V [n = 1] y Q30R [n = 1]; para el genotipo 1b: Y93H [n = 3]).

#### En ensayos clínicos – Adultos-genotipo 2, 3, 4, 5 y 6

VAR de la NSSA: Ninguno de los pacientes infectados por el genotipo 2 experimentaron recaída en el ensayo clínico, por lo que no se dispone de datos relativos a las VAR de la NSSA en el momento del fracaso.

En los pacientes infectados por el genotipo 3 que experimentaron fracaso virológico, no se detectó de forma típica el desarrollo de VAR de la NSSA (incluido el incremento de las VAR presentes en la situación basal) en el momento del fracaso (n = 17).

En cuanto a la infección por el genotipo 4, 5 y 6, solo se ha evaluado un número escaso de pacientes (un total de 5 pacientes con fracasos). La sustitución Y93C de la NSSA apareció en el VHC de 1 paciente (genotipo 4), mientras que las VAR de la NSSA presentes en la situación basal se observaron en el momento del fracaso en todos los pacientes. En el ensayo SOLAR-2, un paciente con genotipo 4d presentó sustitución E237G de la NSSB en el momento de la recaída. La trascendencia clínica de esta sustitución se desconoce actualmente.

VAR de la NSSB: La sustitución S282T de la NSSB apareció en el VHC de 1/17 fracasos en el genotipo 3 y en el VHC de 1/3, 1/1 y 1/1 fracasos en el genotipo 4, 5 y 6, respectivamente.

Efecto de las variantes basales del VHC asociadas con resistencia sobre el resultado del tratamiento

#### Adultos-Genotipo 1

Se realizaron análisis para investigar la asociación entre las VAR de la NSSA basales preexistentes y el resultado del tratamiento. En el análisis combinado de los ensayos de fase 3, un 16 % de los pacientes presentaba VAR de la NSSA basales identificadas mediante secuenciación poblacional o profunda, independientemente del subtipo. Las VAR de la NSSA basales estaban sobre-representadas en pacientes que experimentaron recaída en los ensayos de fase 3 (ver "Eficacia clínica y seguridad").

Tras 12 semanas de tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir (sin ribavirina) en pacientes con tratamiento previo (grupo 1 del estudio I0N-2) 4/4 pacientes con una VAR de la NSSA basal que confiere una magnitud del cambio en la resistencia a ledipasvir de  $\leq 100$  alcanzaron una RVS. Para el mismo grupo de tratamiento, en los pacientes con VAR de la NSSA basal que confieren una magnitud del cambio de  $>100$  se produjo recaída en 4/13 (31 %), en comparación con 3/95 (3 %) en los que no tenían ninguna VAR basal o con VAR que confieren una magnitud del cambio de  $\leq 100$ .

Tras 12 semanas de tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir con ribavirina en pacientes con tratamiento previo y cirrosis compensada (SIRIUS, n = 77), 8/8 pacientes con VAR de la NSSA basales que confieren una sensibilidad reducida  $>100$  veces al ledipasvir alcanzaron una RVS12.

Entre los pacientes con hepatopatía compensada después del trasplante (ensayos SOLAR-1 y SOLAR-2) no se produjo recaída en los pacientes con VAR de la NSSA basal (n = 23) tras 12 semanas de tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir con ribavirina. Entre los pacientes con hepatopatía descompensada (antes y después del trasplante), en 4/16 pacientes (el 25 %) con VAR de la NSSA que confieren una resistencia  $>100$  veces se produjo recaída tras 12 semanas de tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir con ribavirina comparado con 7/120 (el 6 %) en los que no tenían ninguna VAR de la NSSA basal o con VAR que confieren una magnitud del cambio de  $\leq 100$ .

El grupo de VAR de la NSSA que confirió un cambio  $>100$  veces y se observó en los pacientes fueron las siguientes sustituciones en el genotipo 1a (M28A, Q30R/H/E, L31M/V/I, H58D, Y93H/N/C) o en el genotipo 1b (Y93H). La proporción de dichas VAR de la NSSA basales observadas con secuenciación profunda osciló entre muy baja (punto de corte de la prueba = 1 %) y alta (parte principal de la población del plasma).

La sustitución asociada con resistencia a sofosbuvir S282T no se detectó en la secuencia basal de la NSSB de ningún paciente de los ensayos de fase 3 mediante secuenciación poblacional o profunda. Se alcanzó una RVS en los 24 pacientes (n = 20 con L159F + C316N; n = 1 con L159F; y n = 3 con N142T) que presentaban variantes basales asociadas con resistencia a los inhibidores nucleosídicos de NSSB.

#### Adultos-Genotipo 2, 3, 4, 5 y 6

Debido al limitado tamaño de los ensayos, no se ha evaluado completamente la repercusión de las VAR de la NSSA basales sobre el resultado del tratamiento en los pacientes con HCC de genotipo 2, 3, 4, 5 o 6. No se observaron diferencias importantes en los resultados en función de la presencia o ausencia de VAR de la NSSA basales.

#### Resistencia cruzada

Ledipasvir fue totalmente activo frente a la sustitución asociada con resistencia a sofosbuvir S282T de la NSSB, mientras que todas las sustituciones asociadas con resistencia a ledipasvir de la NSSA fueron totalmente sensibles a sofosbuvir. Tanto sofosbuvir como ledipasvir fueron totalmente activos frente a las sustituciones asociadas con resistencia a otras clases de antivirales de acción directa con diferentes mecanismos de acción, como los inhibidores no nucleosídicos de la NSSB y los inhibidores de la proteasa NS3. Las sustituciones de la NSSA que confieren resistencia a ledipasvir pueden reducir la actividad antiviral de otros inhibidores de la NSSA.

#### 4. POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

El tratamiento con **HARVONI**<sup>®</sup> debe ser iniciado y controlado por un médico con experiencia en el tratamiento de los pacientes con HCC.

#### Posología

##### Adultos y adolescentes entre 12 y 18 años de edad

La dosis recomendada de **HARVONI**<sup>®</sup> es de un comprimido una vez al día, acompañado o no de alimentos (ver sección 3.2.2).

**Tabla 3: Duración recomendada del tratamiento para HARVONI<sup>®</sup> y uso recomendado de ribavirina administrada de forma concomitante para ciertos subgrupos**

Población de pacientes (incluidos los pacientes coinfectados por el V/H)	Tratamiento y duración
<i>Pacientes adultos y adolescentes de 12 años de edad o mayores con HCC de genotipo 1, 4, 5 o 6</i>	
Pacientes sin cirrosis	<b>HARVONI</b> <sup>®</sup> durante 12 semanas. - Se puede contemplar la administración de <b>HARVONI</b> <sup>®</sup> durante 8 semanas en los pacientes infectados por el genotipo 1 sin tratamiento previo (ver sección 8, estudio I0N-3).
Pacientes con cirrosis compensada	<b>HARVONI</b> <sup>®</sup> + ribavirina <sup>a</sup> durante 12 semanas o <b>HARVONI</b> <sup>®</sup> (sin ribavirina) durante 24 semanas. -Se puede contemplar la administración de <b>HARVONI</b> <sup>®</sup> (sin ribavirina) durante 12 semanas en los pacientes considerados de bajo riesgo de progresión de la enfermedad clínica y que tienen opciones de repetición posterior del tratamiento (ver sección 7.1).
Pacientes post trasplante sin cirrosis o con cirrosis compensada	<b>HARVONI</b> <sup>®</sup> + ribavirina <sup>a</sup> durante 12 semanas (ver sección 8). Se puede contemplar la administración de <b>HARVONI</b> <sup>®</sup> (sin ribavirina) durante 12 semanas (en pacientes sin cirrosis) o 24 semanas (en pacientes con cirrosis) en los pacientes no elegibles o intolerantes al tratamiento con ribavirina.
Pacientes con cirrosis descompensada, independientemente del estado de trasplante	<b>HARVONI</b> <sup>®</sup> + ribavirina <sup>a</sup> durante 12 semanas (ver sección 8). - Se puede contemplar la administración de <b>HARVONI</b> <sup>®</sup> (sin ribavirina) durante 24 semanas en los pacientes no elegibles o intolerantes al tratamiento con ribavirina.
<i>Pacientes adultos y adolescentes de 12 años de edad o mayores con HCC de genotipo 3</i>	
Pacientes con cirrosis compensada y/o fracaso del tratamiento anterior	<b>HARVONI</b> <sup>®</sup> + ribavirina <sup>a</sup> durante 24 semanas (ver secciones 7.1 y 8).

<sup>a</sup> Adultos: la ribavirina se administra en función del peso (<75 kg = 1.000 mg y  $\geq 75$  kg = 1.200 mg) por vía oral y en dos dosis divididas acompañadas de alimentos. Adolescentes: la posología recomendada para la ribavirina figura en la tabla 5.

<sup>b</sup> La posología recomendada para la ribavirina en los pacientes con cirrosis descompensada figura en la tabla 4.

**Tabla 4: Directrices para la posología de ribavirina cuando se administra con HARVONI<sup>®</sup> a los pacientes con cirrosis descompensada**

Paciente	Dosis de ribavirina <sup>a</sup>
Cirrosis de clase B de Child-Pugh-Turcotte (CPT) antes del trasplante	1.000 mg al día para pacientes que pesen <75 kg y 1.200 mg para aquellos que pesen $\geq 75$ kg
Cirrosis de clase C de CPT antes del trasplante	Dosis inicial de 600 mg que se puede ajustar hasta un máximo de 1.000/1.200 mg (1.000 mg para pacientes que pesen <75 kg y 1.200 mg para pacientes que pesen $\geq 75$ kg) si se tolera bien. Si la dosis inicial no se tolera bien, la dosis se debe reducir del modo clínicamente indicado basándose en los niveles de hemoglobina
Cirrosis de clase B o C de CPT después del trasplante	

<sup>a</sup> - Si no se puede alcanzar una dosis más normalizada de ribavirina (por peso y función renal) por razones de tolerabilidad, se deben contemplar la administración de **HARVONI**<sup>®</sup> con ribavirina durante 24 semanas para minimizar el riesgo de recaída.

Cuando **HARVONI**<sup>®</sup> se utilice en combinación con ribavirina, consulte también la Información de Prescripción de la ribavirina.

En pacientes adolescentes de 12 a 18 años de edad se recomienda la siguiente

posología para la ribavirina cuando se divide en dos dosis diarias y se administra con alimentos:

**Tabla 5. Directrices para la posología de ribavirina cuando se administra con HARVONI® a adolescentes de 12 a 18 años de edad.**

Peso corporal en kg	Dosis de ribavirina*
<47	15 mg/kg/día
47-49	600 mg/día
50-65	800 mg/día
66-74	1.000 mg/día
> 0 = 75	1.200 mg/día

Ribavirina administrada por vía oral en dos dosis divididas acompañadas de alimentos.

**Modificación de la dosis de ribavirina en adultos que toman 1.000-1.200 mg al día**

Si se utiliza HARVONI® en combinación con ribavirina y un paciente presenta una reacción adversa grave potencialmente relacionada con ribavirina, la dosis de ribavirina se debe modificar o interrumpir, si es pertinente, hasta que la reacción adversa remita o disminuya su gravedad. En la Tabla 6 se facilitan las directrices de modificación e interrupción de la dosis en función de la concentración de hemoglobina y el estado cardíaco del paciente.

**Tabla 6: Directrices de modificación de la dosis de ribavirina para la administración concomitante con HARVONI® en adultos**

Valores analíticos	Reducir la dosis de ribavirina a 600 mg/día si:	Interrumpir el tratamiento con ribavirina si:
Hemoglobina en pacientes sin cardiopatía	<10 g/dl	<8,5 g/dl
Hemoglobina en pacientes con antecedentes de cardiopatía estable	Disminución de la hemoglobina $\geq 2$ g/dl durante cualquier periodo de tratamiento de 4 semanas	<12 g/dl a pesar de 4 semanas de tratamiento con la dosis reducida

Una vez suspendida ribavirina a causa de una anomalía analítica o una manifestación clínica, se puede intentar reanudarla a una dosis de 600 mg al día y posteriormente incrementarla a 800 mg al día. Sin embargo, no se recomienda aumentarla a la dosis originalmente asignada (1.000 mg a 1.200 mg al día).

**Población pediátrica menores de 12 años de edad**

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de HARVONI® en niños menores de 12 años. No se dispone de datos en pacientes pediátricos menores de 12 años de edad.

**Dosis omitida**

Se debe indicar a los pacientes que si vomitan en un plazo de 5 horas desde la administración, deben tomar un comprimido adicional. Si vomitan más de 5 horas después de la administración, no hace falta ninguna dosis adicional (ver sección 8).

Si se omite una dosis y no han transcurrido 18 horas desde la hora normal, se debe indicar a los pacientes que tomen el comprimido lo antes posible y después los pacientes deben tomar la siguiente dosis a la hora habitual. Si han transcurrido más de 18 horas, se debe indicar entonces a los pacientes que esperen y tomen la siguiente dosis a la hora habitual. Se debe indicar a los pacientes que no tomen una dosis doble.

**Pacientes de edad avanzada**

No es preciso ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (ver sección 3.2.2).

**Insuficiencia renal**

No es necesario ajustar la dosis de HARVONI® en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se dispone de datos muy limitados sobre la seguridad de ledipasvir/sofosbuvir en los pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) (ver las secciones 3.2.2 y 8). No se ha evaluado la seguridad en pacientes con nefropatía terminal (NT) que precisa diálisis (ver la sección 8). El tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir se debe considerar en pacientes con insuficiencia renal grave o NT solo cuando no se puedan utilizar tratamientos alternativos, recomendados para estos pacientes (ver sección 7).

**Insuficiencia hepática**

No es necesario ajustar la dosis de HARVONI® en los pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (clases A, B o C de PCT, ver sección 3.2.2). Se ha establecido la seguridad y eficacia de ledipasvir/sofosbuvir en los pacientes con cirrosis descompensada (ver sección 8).

**Población pediátrica**

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de HARVONI® en niños menores de 12 años. No se dispone de datos en pacientes pediátricos menores de 12 años de edad.

**Forma de administración**

Por vía oral.

Se debe indicar a los pacientes que traquen el comprimido entero, acompañado o no de alimentos. Debido a su sabor amargo, se recomienda no masticar ni machacar el comprimido recubierto (ver sección 3.2.2).

**5. FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES**

Comprimido recubierto con película de color anaranjado y forma de rombo, con "GSI" grabado por un lado y "7985" por el otro.

Cada comprimido recubierto contiene 90 mg de ledipasvir y 400 mg de sofosbuvir.

**6. CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.

La administración concomitante con rosuvastatina (ver sección 7.2).

**Uso con inductores potentes de la glucoproteína P**

Medicamentos que son inductores potentes de la glucoproteína P en el intestino (carbamecaina, fenofibril, fenitina, rifampicina, rifabutina y hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*]). La administración concomitante reducirá significativamente las concentraciones plasmáticas de ledipasvir y sofosbuvir

y puede provocar la disminución de la eficacia de HARVONI® (ver sección 7.2).

**7. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

**7.1 GENERALES**

HARVONI® no se debe administrar de forma concomitante con otros medicamentos que contengan sofosbuvir.

**Actividad específica según genotipo**

• En cuanto a las pautas recomendadas con diferentes genotipos del VHC, ver sección 4. En cuanto a la actividad virológica y clínica específica según genotipo, ver sección 8.

Los datos clínicos para respaldar el uso de HARVONI® en adultos infectados por el VHC de genotipo 3 son limitados (ver sección 8). No se ha investigado la eficacia relativa de una pauta de 12 semanas consistente en ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina, comparada con una pauta de 24 semanas de sofosbuvir + ribavirina. Se recomienda un tratamiento conservador de 24 semanas en todos los pacientes de genotipo 3 con tratamiento previo y en los pacientes de genotipo 3 sin ningún tratamiento previo y con cirrosis (ver sección 4). En la infección por el genotipo 3, solo se debe contemplar el uso de HARVONI® (siempre en combinación con ribavirina) en los pacientes considerados de alto riesgo de progresión clínica de la enfermedad y cuando no existan opciones terapéuticas alternativas.

Los datos clínicos para respaldar el uso de HARVONI® en adultos infectados por el VHC de genotipo 2 y 6 son limitados (ver sección 8).

**Bradicardia severa y bloqueo cardíaco**

Se han observado casos de bradicardia severa y bloqueo cardíaco cuando HARVONI® se utiliza con amiodarona, con o sin otros fármacos para disminuir la frecuencia cardíaca. El mecanismo no está establecido. El uso concomitante de amiodarona fue limitado durante el desarrollo clínico de sofosbuvir. Los casos son potencialmente mortales, por lo que la amiodarona solo se debe administrar a pacientes que toman HARVONI® cuando no se toleren o estén contraindicados otros tratamientos antiarrítmicos.

Si el uso concomitante de amiodarona se considera necesario, se recomienda una estrecha vigilancia de los pacientes cuando se inicie la administración de HARVONI®. Los pacientes de alto riesgo de bradiarritmia se deben monitorizar de forma continua durante 48 horas en un entorno clínico adecuado.

Debido a la prolongada semivida de la amiodarona, también se deben monitorizar adecuadamente aquellos pacientes que hayan dejado de tomar amiodarona pocos meses antes y vayan a comenzar el tratamiento con HARVONI®.

A todos los pacientes que reciben HARVONI® en combinación con amiodarona, con o sin otros fármacos antiarrítmicos, se les debe indicar cuáles son los síntomas de bradicardia y bloqueo cardíaco, e indicarles que acudan urgentemente al médico si experimentan dichos síntomas.

**Uso en pacientes diabéticos.**

Los diabéticos pueden experimentar un mejor control de la glucosa, lo que puede resultar en hipoglucemia sintomática, después de iniciar el tratamiento con antivirales de acción directa contra el VHC. Los niveles de glucosa de los pacientes diabéticos que inician la terapia antiviral de acción directa deben ser monitorizados de cerca, particularmente dentro de los primeros 3 meses, y sus medicamentos para la diabetes deben modificarse cuando sea necesario. El médico a cargo del cuidado diabético del paciente debe ser informado cuando se inicia la terapia antiviral de acción directa.

**Co-infección por VHC / VHB (virus de la hepatitis B)**

Se han notificado casos de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), algunos de ellos fatales, durante o después del tratamiento con agentes antivirales de acción directa. La detección del VHB debe realizarse en todos los pacientes antes del inicio del tratamiento. Los pacientes coinfectados por VHB / VHC corren el riesgo de reactivar el VHB y, por lo tanto, deben controlarse y manejarse de acuerdo con las directrices clínicas actuales.

**Tratamiento de pacientes con exposición previa a antivirales de acción directa contra el VHC**

En pacientes en quienes ha fracasado el tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir se observa en la mayoría de los casos una selección de mutaciones de resistencia en NS5A que reducen sustancialmente la sensibilidad a ledipasvir (ver sección 8). Datos limitados indican que dichas mutaciones de NS5A no reversion durante el seguimiento a largo plazo. Actualmente no existen datos para respaldar la eficacia de la repetición del tratamiento en pacientes en quienes ha fracasado el tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir con una pauta posterior que contiene un inhibidor de NS5A. De modo similar, actualmente no existen datos para respaldar la eficacia de los inhibidores de la proteasa NS3/4A en pacientes en quienes ha fracasado anteriormente el tratamiento previo que incluía un inhibidor de la proteasa NS3/4A. Dichos pacientes pueden depender por tanto de otras clases de fármacos para la remisión de la infección por VHC. En consecuencia, se debe contemplar un tratamiento más largo en pacientes con opciones inciertas de repetición del tratamiento.

**Insuficiencia renal**

Los datos sobre la seguridad son limitados en los pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] <30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y NT que requieren hemodiálisis.

Cuando no se dispone de otras opciones de tratamiento apropiadas, HARVONI® se puede administrar en estos pacientes sin realizar un ajuste de la dosis (ver secciones 3.2.1, 3.2.2 y 9).

Cuando se utilice HARVONI® en combinación con ribavirina, consulte también la Información de Prescripción de ribavirina para los pacientes con aclaramiento de creatinina (ClCr) <50 ml/min (ver sección 3.2.2).

**Adultos con cirrosis descompensada v/o que están a la espera de un trasplante hepático o después de un trasplante hepático**

No se ha investigado la eficacia de ledipasvir/sofosbuvir en pacientes infectados por VHC de genotipo 5 y de genotipo 6 con cirrosis descompensada v/o que están a la espera de un trasplante hepático o después de un trasplante hepático. El tratamiento con HARVONI® se debe orientar en función de la evaluación de los beneficios y riesgos potenciales de cada paciente en concreto.

**Uso con inductores moderados de la glucoproteína P**

Los medicamentos que son inductores moderados de la glucoproteína P en

el intestino (p. ej., oxcarbazepina) pueden reducir las concentraciones plasmáticas de ledipasvir y sofosbuvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de **HARVONI**®. No se recomienda la administración concomitante de dichos medicamentos con **HARVONI**® (ver sección 7.2).

Uso con ciertas pautas antirretrovirales contra el VIH

**HARVONI**® ha mostrado aumentar la exposición a tenofovir, especialmente cuando se emplea conjuntamente con una pauta contra el VIH que contiene tenofovir disoproxil fumarato y un estimulador farmacocinético (ritonavir o cobicistat). No se ha establecido la seguridad de tenofovir disoproxil fumarato en el contexto de **HARVONI**® y un estimulador farmacocinético. Se deben tener en cuenta los beneficios y riesgos potenciales que se asocian a la administración concomitante de **HARVONI**® con el comprimido combinado de dosis fija que contiene elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o tenofovir disoproxil fumarato administrados conjuntamente con un inhibidor de la proteasa del VIH potenciado (p. ej. atazanavir o darunavir), en especial en pacientes con mayor riesgo de disfunción renal. Los pacientes que reciben **HARVONI**® de forma concomitante con elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o con tenofovir disoproxil fumarato y un inhibidor de la proteasa del VIH potenciado se deben vigilar en cuanto a reacciones adversas relacionadas con tenofovir. Consultar la Información de Prescripción de tenofovir disoproxil fumarato, emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o elvitegravir/cobicistat/emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato para obtener recomendaciones acerca de la monitorización renal.

Uso con inhibidores de la HMG-CoA reductasa

La administración concomitante de **HARVONI**® con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) puede aumentar significativamente la concentración de la estatina, lo que incrementa el riesgo de miopatía y rabdomiolisis (ver sección 7.2).

Población pediátrica

No se recomienda el uso de **HARVONI**® en pacientes pediátricos menores de 12 años debido a que no se ha establecido la seguridad y eficacia en esta población.

Excipientes

**HARVONI**® contiene el colorante azo, laca de aluminio amarillo anaranjado FCF (E110), que puede provocar reacciones de tipo alérgico. **HARVONI**® contiene lactosa. En consecuencia, los pacientes con problemas hereditarios poco comunes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de **HARVONI**® (administrado solo o en combinación con ribavirina) sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, se debe advertir a los pacientes que la fatiga fue más frecuente en los pacientes tratados con ledipasvir/sofosbuvir en comparación con placebo.

## 7.2 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Dado que **HARVONI**® contiene ledipasvir y sofosbuvir, toda interacción que se haya identificado individualmente con estos principios activos se puede producir con **HARVONI**®.

Potencial de **HARVONI**® para afectar a otros medicamentos

Ledipasvir es un inhibidor *in vitro* del transportador de fármacos glucoproteína P y de la P-BCRP y puede aumentar la absorción intestinal de los sustratos de estos transportadores administrados de forma concomitante.

Potencial de otros medicamentos para afectar a **HARVONI**®

Ledipasvir y sofosbuvir son sustratos del transportador de fármacos glucoproteína P y de P-BCRP, mientras que GS-331007 no lo es.

Los medicamentos que son inductores potentes de la glucoproteína P (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina, rifabutina y hierba de San Juan) pueden reducir significativamente las concentraciones plasmáticas de ledipasvir y sofosbuvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de ledipasvir/sofosbuvir, por lo que están contraindicados con **HARVONI**® (ver sección 6). Los medicamentos que son inductores moderados de la glucoproteína P en el intestino (p. ej., oxcarbazepina) pueden reducir las concentraciones plasmáticas de ledipasvir y sofosbuvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de **HARVONI**®. No se recomienda la administración concomitante de dichos medicamentos con **HARVONI**® (ver sección 7.1). La administración concomitante con medicamentos que inhiben la glucoproteína P o la P-BCRP puede aumentar las concentraciones plasmáticas de ledipasvir y sofosbuvir sin incrementar las de GS-331007; **HARVONI**® se puede administrar de forma concomitante con los inhibidores de la glucoproteína P o de la P-BCRP. No se prevén interacciones medicamentosas clínicamente significativas con ledipasvir/sofosbuvir mediadas por las enzimas del CYP450 o UGT1A1.

Pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K

Dado que la función hepática puede cambiar durante el tratamiento con **HARVONI**®, se recomienda un estrecho seguimiento de los valores de INR (Razón Internacional Normalizada INR, por sus siglas en inglés).

Impacto de la terapia con AAD en medicamentos metabolizados por el hígado La farmacocinética de los medicamentos que son metabolizados por el hígado (por ejemplo, agentes inmunosupresores como los inhibidores de la calcineurina) pueden verse afectados por los cambios en la función hepática durante la terapia con AAD, relacionados con la eliminación del VHC.

Interacciones entre **HARVONI**® y otros medicamentos

En la Tabla 7 se facilita una lista de las interacciones medicamentosas establecidas o que pueden ser clínicamente significativas (donde el intervalo de confianza [IC] del 90 % del cociente de las medias geométricas de mínimos cuadrados estuvo dentro "↔", se extendió por encima "↑", o se extendió por debajo "↓" de los límites de equivalencia predefinidos). Las interacciones medicamentosas descritas se basan en ensayos realizados con ledipasvir/sofosbuvir o con ledipasvir y sofosbuvir como medicamentos individuales, o son interacciones medicamentosas pronosticadas que pueden ocurrir con ledipasvir/sofosbuvir. La tabla no es totalmente incluyente.

Tabla 7: Interacciones entre **HARVONI**® y otros medicamentos

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C <sub>max</sub> , t <sub>1/2</sub> <sup>a,b</sup>	Recomendación relativa a la administración concomitante con <b>HARVONI</b> ®
<b>AGENTES REDUCTORES DEL ÁCIDO</b>		
La solubilidad de ledipasvir disminuye a medida que aumenta el pH. Se prevé que los medicamentos que aumentan el pH gástrico disminuyan la concentración de ledipasvir.		
<b>Anticácidos</b>		
P. ej.: hidróxido de aluminio o magnesio; carbonato de calcio (El aumento del pH gástrico reduce la solubilidad de velpatasvir) (Aumento del pH gástrico)	Interacción no estudiada. Previsión: ↓ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Se recomienda dejar un intervalo de separación de 4 horas entre la administración del antiácido y la de <b>HARVONI</b> ®.
<b>Antagonistas de los receptores H<sub>2</sub></b>		
Famotidina (40 mg en dosis única)/ ledipasvir (90 mg en dosis única)/ sofosbuvir (400 mg en dosis única) <sup>c,d</sup> Famotidina administrada simultáneamente con <b>HARVONI</b> ® <sup>e</sup> Cimetidina <sup>a</sup> Nizatidina <sup>a</sup> Ranitidina <sup>a</sup> Famotidina (40 mg en dosis única)/ ledipasvir (90 mg en dosis única)/ sofosbuvir (400 mg en dosis única) <sup>c,d</sup> Famotidina administrada 12 horas antes de <b>HARVONI</b> ® <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 gástrico) 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 gástrico)	Los antagonistas de los receptores H <sub>2</sub> se pueden administrar simultáneamente o de forma escalonada con <b>HARVONI</b> ® en dosis que no superen unos niveles posológicos comparables a famotidina 40 mg dos veces al día.
<b>Inhibidores de la bomba de protones</b>		
Omeprazol (20 mg una vez al día)/ ledipasvir (90 mg en dosis única)/ sofosbuvir (400 mg en dosis única) <sup>c</sup> Omeprazol administrado simultáneamente con <b>HARVONI</b> ® <sup>e</sup> Lansoprazol <sup>a</sup> <sup>e</sup> Rabeprazol <sup>a</sup> Pantoprazol <sup>a</sup> Esomeprazol <sup>a</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 gástrico)	Se pueden administrar dosis de inhibidores de la bomba de protones comparables a omeprazol 20 mg simultáneamente con <b>HARVONI</b> ®. Los inhibidores de la bomba de protones no se deben tomar antes de <b>HARVONI</b> ®.
<b>ANTIARRÍTMICOS</b>		
Amiodarona	Interacción no estudiada.	Utilizar solo si no hay otra alternativa disponible. Se recomienda una estrecha vigilancia si este medicamento se administra junto con <b>HARVONI</b> ® (ver secciones 7.1 y 9).
Digoxina	Interacción no estudiada. Previsión: ↑ Digoxina ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Inhibición de la glucoproteína P)	La administración concomitante de <b>HARVONI</b> ® con digoxina puede aumentar la concentración de digoxina. Es preciso obrar con cautela y se recomienda monitorizar las concentraciones terapéuticas de digoxina cuando se administre de forma concomitante con <b>HARVONI</b> ®.
<b>ANTICOAGULANTES</b>		
Dabigatrán etexilato	Interacción no estudiada. Previsión: ↑ Dabigatrán ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Inhibición de la glucoproteína P)	Se recomienda monitorización clínica, en busca de signos de hemorragia y anemia, cuando se administra de forma concomitante dabigatrán etexilato con <b>HARVONI</b> ®. Una prueba de coagulación ayuda a identificar a los pacientes con mayor riesgo de hemorragia debido al aumento de la exposición a dabigatrán.
Antagonistas de la vitamina K	Interacción no estudiada.	Se recomienda un estrecho seguimiento de INR con todos los antagonistas de la vitamina K. Esto se debe a que la función hepática cambia durante el tratamiento con <b>HARVONI</b> ®.



<b>ANTIÉPILEPTICOS</b>		
Fenobarbital Fenitoína	Interacción no estudiada.	<b>HARVONI®</b> está contraindicado con fenobarbital y fenitoína, (ver sección 6).
	Previsión: ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Inducción de la glucoproteína P)	
Carbamazepina	Interacción no estudiada. Previsión: ↓ Ledipasvir Observada: 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) (Inducción de glucoproteína P)	<b>HARVONI®</b> está contraindicado con carbamazepina (ver sección 6).
Oxcarbazepina	Interacción no estudiada. Previsión: ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Inducción de la glucoproteína P)	Se prevé que la administración concomitante de <b>HARVONI®</b> con oxcarbazepina reduzca las concentraciones de ledipasvir y sofosbuvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de <b>HARVONI®</b> . No se recomienda dicha administración concomitante (ver sección 7.1).
<b>ANTIMICOBACTERIANOS</b>		
Rifampicina (600 mg una vez al día)/ ledipasvir (90 mg en dosis única) <sup>2</sup>	Interacción no estudiada. Previsión: Rifampicina ↔ C <sub>max</sub> ↔ AUC ↔ C <sub>min</sub> Observada: Ledipasvir ↓ C <sub>max</sub> 0,65 (0,56, 0,76) ↓ AUC 0,41 (0,36, 0,49) (Inducción de la glucoproteína P)	<b>HARVONI®</b> está contraindicado con rifampicina, (ver sección 6).
Rifampicina (600 mg una vez al día)/ sofosbuvir (400 mg en dosis única) <sup>2</sup>	Interacción no estudiada. Previsión: Rifampicina ↔ C <sub>max</sub> ↔ AUC ↔ C <sub>min</sub> Observada: 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) (Inducción de la glucoproteína P)	
Rifabutina	Interacción no estudiada. Previsión: ↓ Ledipasvir Observada: 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) (Inducción de la glucoproteína P)	<b>HARVONI®</b> está contraindicado con rifabutina (ver sección 6).
Rifapentina	Interacción no estudiada. Previsión: ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Inducción de la glucoproteína P)	Se prevé que la administración concomitante de <b>HARVONI®</b> con rifapentina reduzca las concentraciones de ledipasvir y sofosbuvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de <b>HARVONI®</b> . No se recomienda dicha administración concomitante.
<b>SEDANTES/HIPNÓTICOS</b>		
Midazolam (2,5 mg en dosis única) / ledipasvir	Observada: Midazolam	No es necesario ajustar la dosis de <b>HARVONI®</b> ni de

(90 mg en dosis única)	↔ C <sub>max</sub> 1,07 (1,00, 1,14) ↔ AUC 0,99 (0,95, 1,04) (Inhibición de CYP3A)	midazolam.
Ledipasvir (90 mg una vez al día)	Midazolam ↔ C <sub>max</sub> 0,95 (0,87, 1,04) ↔ AUC 0,89 (0,84, 0,95) (Inducción de CYP3A) Previsión: ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	
<b>FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA</b>		
Efavirenz/ emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato (600 mg/ 200 mg/ 300 mg/ una vez al día)/ ledipasvir (90 mg una vez al día)/ sofosbuvir (400 mg una vez al día) <sup>2</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)	No es necesario ajustar la dosis de <b>HARVONI®</b> ni de efavirenz/ emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato.
Emtricitabina/ rilpivirina/ tenofovir disoproxil fumarato (200 mg/ 25 mg/ 300 mg una vez al día)/ ledipasvir (90 mg una vez al día)/ sofosbuvir (400 mg una vez al día) <sup>2</sup>	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) 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) 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) 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) Sofosbuvir ↔ C <sub>max</sub> 1,05 (0,93, 1,20) ↔ AUC 1,10 (1,01, 1,21) 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)	No es necesario ajustar la dosis de <b>HARVONI®</b> ni de emtricitabina/ rilpivirina/ tenofovir disoproxil fumarato.
Abacavir/ lamivudina (600 mg/ 300 mg una vez al día)/ ledipasvir (90 mg una vez al día)/ sofosbuvir (400 mg una vez al día) <sup>2</sup>	Abacavir ↔ C <sub>max</sub> 0,92 (0,87, 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,85, 0,94) 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) 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) Sofosbuvir ↔ C <sub>max</sub> 1,08 (0,85, 1,35) ↔ AUC 1,21 (1,09, 1,35) 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)	No es necesario ajustar la dosis de <b>HARVONI®</b> ni de abacavir/ lamivudina.
<b>FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA PROTEASA DEL VIH</b>		
Atazanavir potenciado con ritonavir (300 mg/ 100 mg una vez al día)/ ledipasvir (90 mg una vez al día)/ sofosbuvir (400 mg una vez al día) <sup>2</sup>	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) 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) Sofosbuvir ↔ C <sub>max</sub> 0,96 (0,88, 1,05)	No es necesario ajustar la dosis de <b>HARVONI®</b> ni de atazanavir (potenciado con ritonavir). Para la combinación de tenofovir/emtricitabina + atazanavir/ritonavir, ver más abajo.

	<p>↔ AUC 1,08 (1,02, 1,15)  GS-331007  ↔ C<sub>mix</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>farmacocinético (p. ej. ritonavir o cobicistat).  La combinación se debe utilizar con precaución y con monitorización renal frecuente, si no se dispone de otras alternativas (ver sección 7.1).</p>	
<p>Atazanavir potenciado con ritonavir (300 mg/100 mg una vez al día) + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (200 mg/300 mg una vez al día)/ledipasvir (90 mg una vez al día)/sofosbuvir (400 mg una vez al día)<sup>c,d</sup></p> <p>Administrados simultáneamente</p>	<p>Atazanavir  ↔ C<sub>mix</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>mix</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>mix</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>mix</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>mix</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>mix</sub> 1,01 (0,88, 1,15)  ↔ AUC 1,11 (1,02, 1,21)</p> <p>GS-331007  ↔ C<sub>mix</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>Cuando se administró con tenofovir disoproxil fumarato usado conjuntamente con atazanavir/ritonavir, <b>HARVONI®</b> aumentó la concentración de tenofovir.</p> <p>No se ha establecido la seguridad de tenofovir disoproxil fumarato en el contexto de <b>HARVONI®</b> y un estimulador farmacocinético (p. ej. ritonavir o cobicistat).</p> <p>La combinación se debe utilizar con precaución y con monitorización renal frecuente, si no se dispone de otras alternativas (ver sección 7.1).</p> <p>Las concentraciones de atazanavir también aumentan, con riesgo de aumento de los niveles de bilirrubina/ictericia. Dicho riesgo es aún mayor si se utiliza ribavirina como parte del tratamiento contra el VHC.</p>	<p>Tipranavir potenciado con ritonavir</p>	<p>Interacción no estudiada.  <i>Prevista:</i>  ↓ Ledipasvir  ↓ Sofosbuvir  ↔ GS-331007  (Inducción de la glucoproteína P)</p>	<p>Se prevé que la administración concomitante de <b>HARVONI®</b> con tipranavir (potenciado con ritonavir) reduce las concentraciones de ledipasvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de <b>HARVONI®</b>. No se recomienda dicha administración concomitante.</p>
<b>FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA INTEGRASA</b>					
	<p>Raltegravir (400 mg dos veces al día)/ledipasvir (90 mg una vez al día)<sup>f</sup></p>	<p>Raltegravir  ↓ C<sub>mix</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>mix</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>	<p>No es necesario ajustar la dosis de <b>HARVONI®</b> ni de raltegravir.</p>		
	<p>Raltegravir (400 mg dos veces al día)/sofosbuvir (400 mg una vez al día)<sup>f</sup></p>	<p>Raltegravir  ↓ C<sub>mix</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>mix</sub> 0,87 (0,71, 1,08)  ↔ AUC 0,95 (0,82, 1,09)</p> <p>GS-331007  ↔ C<sub>mix</sub> 1,09 (0,99, 1,19)  ↔ AUC 1,02 (0,97, 1,08)</p>	<p>Para la combinación de tenofovir/emtricitabina + darunavir/ritonavir, ver más abajo.</p>		
<p>Darunavir potenciado con ritonavir (800 mg/100 mg una vez al día)/ledipasvir (90 mg una vez al día)<sup>f</sup></p>	<p>Darunavir  ↔ C<sub>mix</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>mix</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>No es necesario ajustar la dosis de <b>HARVONI®</b> ni de darunavir (potenciado con ritonavir).</p>			
<p>Darunavir potenciado con ritonavir (800 mg/100 mg una vez al día)/sofosbuvir (400 mg una vez al día)</p>	<p>Darunavir  ↔ C<sub>mix</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>mix</sub> 1,45 (1,10, 1,92)  ↑ AUC 1,34 (1,12, 1,59)</p> <p>GS-331007  ↔ C<sub>mix</sub> 0,97 (0,90, 1,05)  ↔ AUC 1,24 (1,18, 1,30)</p>	<p>Para la combinación de tenofovir/emtricitabina + darunavir/ritonavir, ver más abajo.</p>			
<p>Darunavir potenciado con ritonavir (800 mg/100 mg una vez al día) + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato (200 mg/300 mg una vez al día)/ledipasvir (90 mg una vez al día)/sofosbuvir (400 mg una vez al día)<sup>c,d</sup></p> <p>Administrados simultáneamente</p>	<p>Darunavir  ↔ C<sub>mix</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>mix</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>mix</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>mix</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>mix</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>mix</sub> 0,63 (0,52, 0,75)  ↑ AUC 0,73 (0,65, 0,82)</p> <p>GS-331007  ↔ C<sub>mix</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>Cuando se administró con darunavir/ritonavir usados conjuntamente con tenofovir disoproxil fumarato, <b>HARVONI®</b> aumentó la concentración de tenofovir.</p> <p>No se ha establecido la seguridad de tenofovir disoproxil fumarato en el contexto de <b>HARVONI®</b> y un estimulador farmacocinético (p. ej. ritonavir o cobicistat).</p> <p>La combinación se debe utilizar con precaución y con monitorización renal frecuente, si no se dispone de otras alternativas (ver sección 7.1).</p>	<p>Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato (150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg una vez al día)/ ledipasvir (90 mg una vez al día)/ sofosbuvir (400 mg una vez al día)<sup>f</sup></p>	<p>Interacción no estudiada.  <i>Prevista:</i>  ↔ Emtricitabina  ↑ Tenofovir  <i>Observada:</i>  Elvitegravir  ↔ C<sub>mix</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>mix</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>mix</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>mix</sub> 1,33 (1,14, 1,56)  ↑ AUC 1,36 (1,21, 1,52)</p> <p>GS-331007  ↑ C<sub>mix</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>Cuando se administra con elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato, se espera que <b>HARVONI®</b> aumente la concentración de tenofovir.</p> <p>No se ha establecido la seguridad de tenofovir disoproxil fumarato en el contexto de <b>HARVONI®</b> y un estimulador farmacocinético (p. ej. ritonavir o cobicistat).</p> <p>La combinación se debe utilizar con precaución y con monitorización renal frecuente, si no se dispone de otras alternativas (ver sección 7.1).</p>
<p>Dolutedegravir</p>	<p>Interacción no estudiada.  <i>Prevista:</i>  ↔ Dolutedegravir  ↔ Ledipasvir  ↔ Sofosbuvir  ↔ GS-331007</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis.</p>			
<b>SUPLEMENTOS A BASE DE PLANTAS</b>					
	<p>Hierba de San Juan</p>	<p>Interacción no estudiada.  <i>Prevista:</i>  ↓ Ledipasvir  ↓ Sofosbuvir  ↔ GS-331007  (Inducción de la glucoproteína P)</p>	<p><b>HARVONI®</b> está contraindicado con hierba de San Juan, (ver sección 6).</p>		
<b>INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA</b>					
<p>Rosuvastatina<sup>a</sup></p>	<p>↑ Rosuvastatina  (Inhibición de los transportadores de fármacos P1A0 y P1B1)</p>	<p>La administración concomitante de <b>HARVONI®</b> con rosuvastatina puede aumentar significativamente la concentración de rosuvastatina (aumento de varios veces del AUC), lo que se asocia con un incremento del riesgo de miopatía, incluida rabdomiolisis. La administración concomitante de <b>HARVONI®</b> con rosuvastatina está contraindicada (ver sección 6).</p>			
<p>Lopinavir potenciado con ritonavir + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato</p>	<p>Interacción no estudiada.  <i>Prevista:</i>  ↑ Lopinavir  ↑ Ritonavir  ↔ Emtricitabina  ↑ Tenofovir  ↑ Ledipasvir  ↔ Sofosbuvir  ↔ GS-331007</p>	<p>Cuando se administra con lopinavir/ritonavir usados conjuntamente con tenofovir disoproxil fumarato, se espera que <b>HARVONI®</b> aumente la concentración de tenofovir.</p> <p>No se ha establecido la seguridad de tenofovir disoproxil fumarato en el contexto de <b>HARVONI®</b> y un estimulador</p>	<p>Pravastatina<sup>a</sup></p>	<p>↑ Pravastatina  La administración</p>	

		comcomitante de <b>HARVONI</b> <sup>®</sup> con pravastatina puede aumentar significativamente la concentración de pravastatina, lo que se asocia con un incremento del riesgo de miopatía. Se recomienda el control químico y bioquímico de estos pacientes, que pueden necesitar un ajuste de la dosis (ver sección 7.1).	etilnlestradiol 0,025 mg/ sofosbuvir (400 mg una vez al día) <sup>a</sup>	↔ C <sub>max</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) Etilnlestradiol ↔ 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)
--	--	---	--	---

Otras estatinas	Prevista: ↑ Estatinas	No se pueden excluir las interacciones con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Cuando se administran de forma comcomitante con <b>HARVONI</b> <sup>®</sup> , se debe contemplar la administración de una dosis reducida de estatinas e instituir una vigilancia cuidadosa de las reacciones adversas a las estatinas (ver sección 7.1).
-----------------	--------------------------	--

<b>ANALGÉSICOS NARCÓTICOS</b>		
Metadona	Interacción no estudiada. Prevista: ↔ Ledipasvir	No es necesario ajustar la dosis de <b>HARVONI</b> <sup>®</sup> ni de metadona.
Metadona (Tratamiento de mantenimiento con metadona [30 a 130 mg/día]/ sofosbuvir (400 mg una vez al día) <sup>a</sup>	R metadona ↔ C <sub>max</sub> 0,99 (0,85, 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85, 1,21) ↔ C <sub>min</sub> 0,94 (0,77, 1,14) S-metadona ↔ C <sub>max</sub> 0,95 (0,79, 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77, 1,17) ↔ C <sub>min</sub> 0,95 (0,74, 1,22) Sofosbuvir ↓ C <sub>max</sub> 0,95 (0,68, 1,33) ↑ AUC 1,30 (1,00, 1,69) GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 0,73 (0,65, 0,83) ↔ AUC 1,04 (0,89, 1,22)	

<b>INMUNOSUPRESORES</b>		
Ciclosporina <sup>b</sup>	Interacción no estudiada. Prevista: ↑ Ledipasvir ↔ Ciclosporina	No es necesario ajustar la dosis de <b>HARVONI</b> <sup>®</sup> ni de <b>CICLOSPORINA</b> <sup>®</sup> al inicio de la coadministración. Posteriormente, puede ser necesaria una estrecha monitorización y un posible ajuste de la dosis de ciclosporina.
Ciclosporina (600 mg en dosis única)/ sofosbuvir (400 mg en dosis única) <sup>b</sup>	Ciclosporina ↔ C <sub>max</sub> 1,05 (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	Interacción no estudiada. Prevista: ↔ Ledipasvir	No es necesario ajustar la dosis de <b>HARVONI</b> <sup>®</sup> ni de tacrolimus al inicio de la coadministración. Posteriormente, puede ser necesario un control estrecho y un posible ajuste de la dosis de tacrolimus.
Tacrolimus (5 mg en dosis única)/ sofosbuvir (400 mg en dosis única) <sup>b</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)	

<b>ANTICONCEPTIVOS ORALES</b>		
Norgestimato/etilnlestradiol (norgestimato 0,180 mg/ 0,215 mg) / 0,025 mg/ etilnlestradiol 0,025 mg/ ledipasvir (90 mg una vez al día) <sup>a</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) Etilnlestradiol ↓ 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)	No es necesario ajustar la dosis de los anticonceptivos.
Norgestimato/etilnlestradiol (norgestimato 0,180 mg/ 0,215 mg) / 0,25 mg/	Norelgestromina ↔ C <sub>max</sub> 1,07 (0,94, 1,22) ↔ AUC 1,06 (0,92, 1,21)	

- a. Cociente de las medias (IC del 90 %) de la farmacocinética de los medicamentos administrados de forma comcomitante con los medicamentos del ensayo solos o combinados. Ausencia de efecto = 1,00.  
b. Todos los ensayos de interacciones se realizaron en voluntarios sanos.  
c. Administrado en forma de **HARVONI**<sup>®</sup>.  
d. Límites de ausencia de interacción farmacocinética del 70-143 %.  
e. Estos son fármacos dentro de una clase donde se pudieron predecir interacciones similares.  
f. La administración escalonada (con 12 horas de intervalo) de atazanavir/ritonavir + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o darunavir/ritonavir + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato y **HARVONI**<sup>®</sup> ofreció resultados similares.  
g. Este estudio se realizó en presencia de otros dos fármacos antivirales de acción directa.  
h. Límite de bioequivalencia/equivalencia del 80-125 %.

### 7.3 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

**Ledipasvir**  
En los estudios con ratas y perros, no se identificaron órganos diana en términos de toxicidad con ledipasvir a exposiciones con un AUC aproximadamente 7 veces superior a la exposición humana con la dosis clínica recomendada. Ledipasvir no fue genotóxico en una batería de pruebas *in vitro* o *in vivo* que incluía pruebas de mutagenicidad bacteriana, pruebas de aberración cromosómica con linfocitos de sangre periférica humana y pruebas de micronúcleos de ratas *in vivo*.  
Ledipasvir no fue carcinogénico en un estudio de 6 meses de duración en ratones transgénicos rasH2 con exposiciones de hasta 26 veces superiores a la exposición humana. Se encuentra en marcha un estudio de carcinogenicidad en ratas.  
Ledipasvir no produjo efectos adversos sobre el apareamiento y la fertilidad. En las ratas hembra, el número medio de cuerpos lúteos y lugares de implantación presentó una ligera reducción con exposiciones maternas 6 veces superiores a la exposición humana con la dosis clínica recomendada. En el nivel de ausencia de efectos observados, la exposición en términos de AUC a ledipasvir, en machos y hembras, respectivamente, fue unas 7 y 3 veces superior a la exposición humana con la dosis clínica recomendada.  
No se observaron efectos teratogénicos en los estudios de toxicidad sobre el desarrollo en ratas y conejos con ledipasvir.  
En un estudio pre y postnatal, con una dosis tóxica para la madre, la descendencia de ratas en fase de desarrollo presentó una reducción en las medias de peso corporal y de ganancia de peso corporal en relación con la exposición intrauterina (a través de la administración materna) y durante la lactancia (a través de la leche materna) a una exposición materna 4 veces superior a la exposición humana con la dosis clínica recomendada. No se produjeron efectos sobre la supervivencia, el desarrollo físico y comportamental ni el rendimiento reproductor en la descendencia a exposiciones maternas similares a la exposición humana con la dosis clínica recomendada.  
Cuando se administró a ratas lactantes, ledipasvir se detectó en el plasma de sus crías lactantes, probablemente debido a su excreción a través de la leche.  
**Sofosbuvir**  
En los estudios de toxicidad a dosis repetidas en la rata y en el perro, las dosis elevadas de la mezcla diastereomérica 1:1 causaron efectos adversos hepáticos (perro) y cardíacos (rata) y reacciones gastrointestinales (perro). En los estudios en roedores no se pudo detectar la exposición a sofosbuvir, probablemente debido a la elevada actividad de esterasas; no obstante, la exposición al metabolito principal GS-331007 a las dosis que causan efectos adversos fue 16 veces (rata) y 71 veces (perro) más alta que la exposición clínica a 400 mg de sofosbuvir. No se observaron hallazgos hepáticos ni cardíacos en los estudios de toxicidad crónica a exposiciones 5 veces (rata) y 16 veces (perro) más altas que la exposición clínica. No se observaron hallazgos hepáticos ni cardíacos en los estudios de carcinogenicidad de 2 años de duración a exposiciones 17 veces (ratón) y 9 veces (rata) más altas que la exposición clínica. Sofosbuvir no fue genotóxico en una batería de pruebas *in vitro* o *in vivo* que incluía pruebas de mutagenicidad bacteriana, pruebas de aberración cromosómica con linfocitos de sangre periférica humana y pruebas de micronúcleos murinos *in vivo*.  
Los estudios de carcinogenicidad en ratones y ratas no indican ningún potencial carcinogénico de sofosbuvir administrado a dosis de hasta 600 mg/kg/día a ratones y 750 mg/kg/día a ratas. La exposición a GS-331007 en estos estudios fue hasta 17 veces (ratón) y 9 veces (rata) más alta que la exposición clínica a 400 mg de sofosbuvir.  
Sofosbuvir no tuvo efectos sobre la viabilidad fetoembrionaria ni la fertilidad en la rata y no fue teratogénico en los estudios de desarrollo en rata y conejo. No se notificaron efectos adversos sobre el comportamiento, la reproducción ni el desarrollo de la descendencia en ratas. En los estudios en conejos, la exposición a sofosbuvir fue 6 veces la exposición clínica esperada. En los estudios en ratas no se pudo determinar la exposición a sofosbuvir, pero los márgenes de exposición basados en el principal metabolito humano fueron aproximadamente 5 veces más altos que la exposición clínica a 400 mg de sofosbuvir. El material derivado de sofosbuvir se transfirió a través de la placenta en las ratas gestantes y a la leche en las ratas lactantes.

### 7.4 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

#### Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres

Cuando se utilice **HARVONI**<sup>®</sup> en combinación con nifavirina, se debe actuar con extrema precaución para evitar el embarazo tanto en las pacientes tra-



tadas con este medicamento como en las parejas de sexo femenino de los pacientes varones. Se han demostrado efectos teratogénicos y/o embriocidas significativos en todas las especies animales expuestas a la ribavirina. Las mujeres en edad fértil o sus parejas de sexo masculino deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y el periodo de tiempo tras la finalización del mismo que aparece recomendado en la Información de Prescripción de ribavirina. Consultar la Información de Prescripción de la ribavirina para obtener información adicional.

#### Embarazo

No hay datos o estos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de ledipasvir, sofosbuvir o HARVONI® en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos en términos de toxicidad para la reproducción. No se han observado efectos significativos sobre el desarrollo fetal con ledipasvir o sofosbuvir en ratas y conejos. No obstante, no se han podido estimar por completo los márgenes de exposición alcanzados para sofosbuvir en la rata con respecto a la exposición en los seres humanos a la dosis clínica recomendada (ver sección 7.3).

Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de HARVONI® durante el embarazo.

#### Lactancia

Se desconoce si ledipasvir o sofosbuvir y sus metabolitos se excretan en la leche materna.

Los datos farmacocinéticos disponibles en animales muestran que ledipasvir y los metabolitos de sofosbuvir se excretan en la leche (ver sección 7.3).

No se puede excluir el riesgo de recién nacidos/niños. Por tanto, HARVONI® no se debe utilizar durante la lactancia.

#### Fertilidad

No se dispone de datos en humanos sobre el efecto de HARVONI® sobre la fertilidad. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales de ledipasvir o sofosbuvir sobre la fertilidad.

Si se administra ribavirina de forma concomitante con HARVONI®, son aplicables las contraindicaciones relativas al uso de ribavirina durante el embarazo y la lactancia (ver también la Información de Prescripción de ribavirina).

#### Uso pediátrico

Ver secciones *Posología y forma de administración (4)* and *Farmacocinética (3.2.2)*.

#### Uso geriátrico

Ver secciones *Posología y forma de administración (4)* and *Farmacocinética (3.2.2)*.

#### Insuficiencia renal y insuficiencia hepática

Ver secciones *Posología y forma de administración (4)* and *Farmacocinética (3.2.2)*.

### 8. ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de HARVONI® (ledipasvir [LDV]/sofosbuvir [SOF]) se evaluó en tres ensayos abiertos de fase 3 en los que se disponía de los datos correspondientes a un total de 1.950 pacientes con HCC de genotipo 1. Los tres ensayos de fase 3 comprendían un ensayo realizado en pacientes sin ningún tratamiento previo y sin cirrosis (ION-3), un ensayo en pacientes sin ningún tratamiento previo con y sin cirrosis (ION-1) y un ensayo en pacientes con y sin cirrosis en los que había fracasado el tratamiento previo con una pauta basada en interferón, incluidas pautas que contenían un inhibidor de la proteasa del VHC (ION-2). Los pacientes de estos ensayos presentaban hepatopatías compensadas. En estos tres ensayos de fase 3 se evaluó la eficacia de ledipasvir/sofosbuvir con o sin ribavirina.

La duración del tratamiento era fija en cada ensayo. Durante los ensayos clínicos, los valores séricos de ARN del VHC se midieron con la prueba COBAS TaqMan HCV (versión 2.0) para uso con el High Pure System. La prueba tenía un límite inferior de cuantificación (LiC) de 25 UI/ml. La RVS era el criterio principal de valoración para determinar la tasa de curación del VHC y se definió como niveles de ARN del VHC inferiores al LiC a las 12 semanas después de la suspensión del tratamiento.

Adultos sin ningún tratamiento previo y sin cirrosis: ION-3 (ensayo 0108), genotipo 1

En el ensayo ION-3 se evaluaron 8 semanas de tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir con o sin ribavirina y 12 semanas de tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir en pacientes sin ningún tratamiento previo y sin cirrosis con HCC de genotipo 1. Los pacientes se aleatorizaron en una proporción 1:1:1 a uno de los tres grupos de tratamiento y se estratificaron en función del genotipo del VHC (1a frente a 1b).

**Tabla 8: Características demográficas y basales del ensayo ION-3**

Disposición de los pacientes	LDV/SOF 8 semanas (n = 215)	LDV/SOF + RBV 8 semanas (n = 216)	LDV/SOF 12 semanas (n = 216)	TOTAL (n = 647)
Edad (años): mediana (intervalo)	53 (22-75)	51 (21-71)	53 (20-71)	52 (20-75)
Sexo masculino	60 % (130)	54 % (117)	59 % (128)	58 % (375)
Raza: Negro/Afroamericano	21 % (45)	17 % (36)	19 % (42)	19 % (123)
Blanco	76 % (164)	81 % (176)	77 % (167)	78 % (507)
Genotipo 1a	80 % (171)	80 % (172)	80 % (172)	80 % (515)
Genotipo de IL28 CC	26 % (56)	28 % (60)	26 % (56)	27 % (172)
<i>Puntuación de Metavir determinada por FibroTest®</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)
No interpretable	<1 % (1)	1 % (3)	0 % (0)	<1 % (4)

a. Un paciente del grupo de tratamiento de 8 semanas con LDV/SOF no tenía un subtipo confirmado del genotipo 1.

b. Los resultados del FibroTest no asentes se relacionaron a las puntuaciones de Metavir del siguiente modo: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

**Tabla 9: Tasas de respuesta en el ensayo ION-3**

	LDV/SOF 8 semanas (n = 215)	LDV/SOF + RBV 8 semanas (n = 216)	LDV/SOF 12 semanas (n = 216)
RVS	94 % (202/215)	93 % (201/216)	96 % (208/216)
<i>Resultado para los pacientes sin RVS</i>			
Fracaso virológico durante el tratamiento	0/215	0/216	0/216
Recada <sup>a</sup>	5 % (11/215)	4 % (9/214)	1 % (3/216)
Otros <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. El denominador para la recada es el número de pacientes con ARN del VHC <LiC en su última evaluación durante el tratamiento.

b. Otros incluye a los pacientes que no lograron una RVS y no reunieron los criterios de fracaso virológico (p. ej., perdidos para el seguimiento).

El tratamiento de 8 semanas con ledipasvir/sofosbuvir sin ribavirina no fue inferior al tratamiento de 8 semanas con ledipasvir/sofosbuvir más ribavirina (diferencia terapéutica: 0,9 %; intervalo de confianza del 95 %: -3,9 % a 5,7 %) ni al tratamiento de 12 semanas con ledipasvir/sofosbuvir (diferencia terapéutica: -2,3 %; intervalo de confianza del 97,5 %: -7,2 % a 3,6 %). Entre los pacientes con un ARN del VHC basal <6 millones de UI/ml, la RVS fue del 97 % (119/123) con 8 semanas de tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir y del 96 % (126/131) con 12 semanas de tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir.

**Tabla 10: Tasas de recada según las características basales en el ensayo ION-3, población con fracaso virológico<sup>a</sup>**

	LDV/SOF 8 semanas (n = 213)	LDV/SOF + RBV 8 semanas (n = 210)	LDV/SOF 12 semanas (n = 211)
<i>Sexo</i>			
Varón	8 % (10/129)	7 % (8/114)	2 % (3/127)
Mujer	1 % (1/84)	1 % (1/96)	0 % (0/84)
<i>Genotipo IL28</i>			
CC	4 % (2/56)	0 % (0/57)	0 % (0/54)
NO CC	6 % (9/157)	6 % (9/153)	2 % (3/157)
<i>ARN del VHC basal<sup>b</sup></i>			
ARN del VHC <6 millones de UI/ml	2 % (2/121)	2 % (3/136)	2 % (2/128)
ARN del VHC ≥6 millones de UI/ml	10 % (9/92)	8 % (6/74)	1 % (1/83)

<sup>a</sup> Excluidos los pacientes perdidos para el seguimiento o que retiraron su consentimiento.

a. Los valores del ARN del VHC se determinaron mediante el análisis TaqMan de Roche; el ARN del VHC de un paciente puede variar de una visita a otra.

Adultos sin ningún tratamiento previo con o sin cirrosis: ION-1 (ensayo 0102), genotipo 1

ION-1 fue un ensayo aleatorizado y abierto que evaluó 12 y 24 semanas de tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir con o sin ribavirina en 865 pacientes sin ningún tratamiento previo con HCC de genotipo 1, incluidos pacientes con cirrosis (aleatorizados 1:1:1). La aleatorización se estratificó en función de la presencia o ausencia de cirrosis y el genotipo del VHC (1a frente a 1b).

**Tabla 11: Características demográficas y basales del ensayo ION-1**

Disposición de los pacientes	LDV/SOF 12 semanas (n = 214)	LDV/SOF + RBV 12 semanas (n = 217)	LDV/SOF 24 semanas (n = 217)	LDV/SOF + RBV 24 semanas (n = 217)	TOTAL (n = 865)
Edad (años): mediana (intervalo)	52 (18-75)	52 (18-78)	53 (22-80)	53 (24-77)	52 (18-80)
Sexo masculino	59 % (127)	59 % (128)	64 % (139)	55 % (119)	59 % (513)
<i>Raza:</i>					
Negro/Afroamericano	11 % (24)	12 % (26)	15 % (32)	12 % (26)	12 % (108)
Blanco	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 de IL28 CC	26 % (55)	35 % (76)	24 % (52)	34 % (73)	30 % (256)
<i>Puntuación de Metavir determinada por FibroTest®</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)
No interpretable	<1 % (1)	1 % (2)	<1 % (1)	0 % (0)	<1 % (4)

a. Dos pacientes del grupo de tratamiento de 12 semanas con LDV/SOF un paciente del grupo de tratamiento de 12 semanas con LDV/SOF+RBV, dos pacientes del grupo de tratamiento de 24 semanas con LDV/SOF y dos pacientes del grupo de tratamiento de 24 semanas con LDV/SOF + RBV no tenían un subtipo confirmado del genotipo 1.

b. Los resultados del FibroTest no asentes se relacionaron a las puntuaciones de Metavir del siguiente modo: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

**Tabla 12: Tasas de respuesta en el ensayo ION-1**

Disposición de los pacientes	LDV/SOF 8 semanas (n = 215)	LDV/SOF + RBV 8 semanas (n = 216)	LDV/SOF 12 semanas (n = 216)	TOTAL (n = 647)
RVS	99 % (210/213)	97 % (211/217)	98 % (213/217)	99 % (215/217)
<i>Resultado para los pacientes sin RVS</i>				
Fracaso virológico durante el tratamiento	0/213 <sup>a</sup>	0/217	<1 % (1/217)	0/216
Recada <sup>a</sup>	<1 % (1/212)	0/217	<1 % (1/215)	0/216

Otros <sup>c</sup>	<1% (2/213)	3% (6/217)	<1% (2/217)	<1% (2/217)
<b>Tasas de RVS para subgrupos seleccionados</b>				
<b>Genotipo</b>				
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)
<b>Cirrosis<sup>d</sup></b>				
No	99% (176/177)	97% (177/183)	98% (181/184)	99% (178/180)
Si	94% (32/34)	100% (33/33)	97% (32/33)	100% (36/36)

a. Se excluyó a un paciente del grupo de tratamiento de 12 semanas con LDV/SOF y se excluyó a un paciente del grupo de tratamiento de 24 semanas con LDV/SOF + RBV porque ambos estaban infectados por HCC de genotipo 4.

b. El denominador para la recaída es el número de pacientes con ARN del VHC <LdC en su última evaluación durante el tratamiento.

c. Otros incluye a los pacientes que no lograron una RVS y no reunieron los criterios de fracaso virológico (p. ej., perdidos para el seguimiento).

d. Se excluyó de este análisis de subgrupo a los pacientes que carecían de estado de cirrosis.

**Adultos previamente tratados con o sin cirrosis: ION-2 (ensayo 0109), genotipo 1**

ION-2 fue un ensayo aleatorizado y abierto en el que se evaluaron 12 y 24 semanas de tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir con o sin ribavirina (aleatorizados 1:1.1:1) en pacientes infectados por VHC de genotipo 1 con o sin cirrosis en los que había fracasado el tratamiento previo con una pauta basada en interferón, incluidas pautas que contenían un inhibidor de la proteasa del VHC. La aleatorización se estratificó en función de la presencia o ausencia de cirrosis, del genotipo del VHC (1a frente a 1b) y de la respuesta al tratamiento previo contra el VHC (recaída/rebote viral frente a ausencia de respuesta).

**Tabla 13. Características demográficas y basales del ensayo ION-2**

Disposición de los pacientes	LDV/SOF 12 semanas (n = 109)	LDV/SOF + RBV 12 semanas (n = 111)	LDV/SOF 24 semanas (n = 109)	LDV/SOF + RBV 24 semanas (n = 111)	TOTAL (n = 440)
Edad (años; mediana (intervalo))	56 (24-67)	57 (27-75)	56 (25-68)	55 (28-70)	56 (24-75)
Sexo masculino	68% (74)	64% (71)	68% (74)	61% (68)	65% (287)
Raza:					
Blanco	77% (84)	86% (94)	83% (91)	80% (89)	81% (358)
Genotipo 1a	79% (86)	79% (88)	78% (85)	79% (88)	79% (347)
<b>Tratamiento previo contra el VHC</b>					
PEG-IFN + RBV	39% (43)	42% (47)	53% (58)	53% (59)	47% (207) <sup>a</sup>
Inhibidor de la proteasa del VHC + PEG-IFN + RBV	61% (66)	58% (64)	46% (50)	46% (51)	53% (231) <sup>a</sup>
Genotipo de IL28 CC	9% (10)	10% (11)	14% (16)	16% (18)	13% (55)
<b>Puntuación de Metavir determinada por FibroTest<sup>b</sup></b>					
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)
No interpretable	0% (0)	0% (0)	2% (2)	0% (0)	<1% (2)

a. Un paciente de los grupos de tratamiento de 24 semanas con LDV/SOF + RBV habían fracasado en un tratamiento previo con una pauta basada en interferón no pegilado. b. Los resultados del FibroTest no aútenes se relacionaron a las puntuaciones de Metavir del siguiente modo: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

**Tabla 14. Tasas de respuesta en el ensayo ION-2**

RVS	LDV/SOF 12 semanas (n = 109)	LDV/SOF + RBV 12 semanas (n = 111)	LDV/SOF 24 semanas (n = 109)	LDV/SOF + RBV 24 semanas (n = 111)
RVS	94% (102/109)	96% (107/111)	99% (108/109)	99% (110/111)
<b>Resultado para los pacientes sin RVS</b>				
Fracaso virológico durante el tratamiento	0/109	0/111	0/109	<1% (1/111)
Recaída <sup>a</sup>	6% (7/108)	4% (4/111)	0/109	0/110
Otros <sup>b</sup>	0/109	0/111	<1% (1/109)	0/111
<b>Tasas de RVS para subgrupos seleccionados</b>				
<b>Genotipo</b>				
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)
<b>Cirrosis</b>				
No	95% (83/87)	100% (88/88)	99% (85/86)	99% (88/89)
Si <sup>c</sup>	86% (19/22)	82% (18/22)	100% (22/22)	100% (22/22)
<b>Tratamiento previo contra el VHC</b>				
PEG-IFN + RBV	93% (40/43)	96% (45/47)	100% (58/58)	98% (58/59)
Inhibidor de la proteasa del VHC + PEG-IFN + RBV	94% (62/66)	97% (62/64)	98% (49/50)	100% (51/51)

a. El denominador para la recaída es el número de pacientes con ARN del VHC <LdC en su última evaluación durante el tratamiento.

b. Otros incluye a los pacientes que no lograron una RVS y no reunieron los criterios de fracaso virológico (p. ej., perdidos para el seguimiento).

c. Se excluyó de este análisis de subgrupo a los pacientes que carecían de estado de cirrosis.

d. Puntuación de Metavir = 4 o puntuación de Ishak ≥ 5 por biopsia hepática, o puntuación de FibroTest >0,75 y (APRI) >2.

En la Tabla 15 se muestran las tasas de recaída con las pautas de 12 semanas (con o sin ribavirina) para subgrupos seleccionados (ver también la sección "Efecto de las variantes basales del VHC asociadas con resistencia sobre el resultado del tratamiento"). En pacientes no cirróticos solo se produjeron recaídas en presencia de VAR de la NS5A basales y durante el tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir sin ribavirina. En pacientes cirróticos se produjeron recaídas con ambas pautas, y en ausencia y en presencia de VAR de la NS5A basales.

**Tabla 15. Tasas de recaída para subgrupos seleccionados en el ensayo ION-2**

Número de pacientes con respuesta al final del tratamiento	LDV/SOF 12 semanas (n = 109)	LDV/SOF + RBV 12 semanas (n = 111)	LDV/SOF 24 semanas (n = 109)	LDV/SOF + RBV 24 semanas (n = 111)
Número de pacientes con respuesta al final del tratamiento	108	111	109	110
<b>Cirrosis</b>				
No	5% (4/86) <sup>a</sup>	0% (0/88) <sup>b</sup>	0% (0/86) <sup>b</sup>	0% (0/88)
Si	14% (3/22)	18% (4/22)	0% (0/22)	0% (0/22)
<b>Presencia de sustituciones en la NS5A basal asociadas con resistencia<sup>c</sup></b>				
No	3% (3/91) <sup>d</sup>	2% (2/94)	0% (0/96)	0% (0/95) <sup>e</sup>
Si	24% (4/17) <sup>d</sup>	12% (2/17)	0% (0/13)	0% (0/14)

a. Estos 4 pacientes no cirróticos con recaída tenían todos polimorfismos en la NS5A basal asociados con resistencia.

b. Se excluyó del análisis de subgrupo a los pacientes que carecían de estado de cirrosis.

c. El análisis (mediante secuenciación profunda) incluyó los polimorfismos asociados con resistencia de la NS5A que conferían un cambio >2,5 veces de la CC... (K24G/N/R, M28A/G/T, Q30E/G/H/L/K/R/T, L31I/F/M/N, P32L, S38F, H58D, A92K/T/R, Y93C/H/H/N/S para la infección por VHC de genotipo 1a y L31I/F/M/N, P32L, P58D, A92K e Y93C/H/H/N/S para la de genotipo 1b).

d. 3/3 de estos pacientes tenían cirrosis.

e. 0/4 de estos pacientes tenían cirrosis.

f. Un paciente que logró una carga viral <LdC al final del tratamiento carecía de datos de NS5A basal y fue excluido del análisis.

**Adultos previamente tratados con cirrosis - SIRIUS, genotipo 1**

En el ensayo SIRIUS se incluyó a pacientes con cirrosis compensada en los que había fracasado primero un tratamiento con interferón pegilado (PEG-IFN) + ribavirina y después una pauta constituida por interferón pegilado + ribavirina + un inhibidor de la proteasa NS3/4A. La cirrosis se definió mediante biopsia, Fibroscan (>12,5 kPa) o FibroTest >0,75 y un índice de relación AST:plaquetas (APRI) >2.

En el ensayo (con doble ciego y controlado con placebo) se evaluaron 24 semanas de tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir (con un placebo para la ribavirina) frente a 12 semanas de tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir con ribavirina. Los pacientes en este último grupo de tratamiento recibieron placebo para ledipasvir/sofosbuvir y ribavirina durante las primeras 12 semanas, seguido de tratamiento activo con simple ciego durante las 12 semanas siguientes. Los pacientes se estratificaron según el genotipo del VHC (1a frente a 1b) y la respuesta previa al tratamiento (según si se había alcanzado un ARN del VHC <LdC).

Las características demográficas y basales estaban equilibradas en ambos grupos de tratamiento. La mediana de la edad era 56 años (intervalo: 23 a 77); el 74% de los pacientes eran varones, el 97% blancos, el 63% tenían infección por VHC de genotipo 1a y el 94% tenían alelos IL28B no CC (CT o TT). De los 155 pacientes enrolados, 1 paciente interrumpió el tratamiento mientras recibía placebo. De los 154 pacientes restantes, un total de 149 alcanzaron la RVS12 en ambos grupos de tratamiento: el 96% (74/77) de los pacientes del grupo tratado durante 12 semanas con ledipasvir/sofosbuvir con ribavirina y el 97% (75/77) de los pacientes del grupo tratado durante 24 semanas con ledipasvir/sofosbuvir. Los 5 pacientes que no alcanzaron la RVS12 recayeron tras haber presentado respuesta al final del tratamiento (ver la sección "Resistencia" - "En ensayos clínicos" más arriba).

**Adultos previamente tratados con fracaso de sofosbuvir + ribavirina ± PEG-IFN**

La eficacia de ledipasvir/sofosbuvir en los pacientes con fracaso de un tratamiento previo con sofosbuvir + ribavirina ± PEG-IFN está respaldada por dos ensayos clínicos. En el ensayo 1118, 44 pacientes con infección por el genotipo 1, incluyendo 12 pacientes con cirrosis, en los que había fracasado una pauta previa con sofosbuvir + ribavirina + PEG-IFN o con sofosbuvir + ribavirina recibieron tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina durante 12 semanas; la RVS fue del 100% (44/44). En el ensayo ION-4, se enroló a 13 pacientes coinfectados por VHC/VIH-1 con genotipo 1, incluyendo 1 paciente con cirrosis, en los que había fracasado una pauta con sofosbuvir + ribavirina; la RVS fue del 100% (13/13) tras 12 semanas de tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir.

**Adultos coinfectados por VHC/VIH - ION-4**

ION-4 fue un ensayo clínico abierto en el que se evaluó la seguridad y eficacia de 12 semanas de tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir sin ribavirina en pacientes sin ningún tratamiento previo y con tratamiento previo para el VHC con HCC de genotipo 1 o 4 coinfectados por el VIH-1. Los pacientes con tratamiento previo habían presentado un fracaso al tratamiento con PEG-IFN + ribavirina ± un inhibidor de la proteasa del VHC o con sofosbuvir + ribavirina ± PEG-IFN. Los pacientes se encontraban en tratamiento con terapia antirretroviral estable para el VIH-1 que incluía emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato, administrados con efavirenz, rilpivirina o raltegravir.

La mediana de la edad era 52 años (intervalo: 26 a 72); el 82% de los pacientes eran varones, el 61% blancos, el 34% negros, el 75% tenían infección por VHC de genotipo 1a, el 2% tenían infección por el genotipo 4, el 76% tenían alelos IL28B no CC (CT o TT) y el 20% tenían cirrosis compensada. El 55% de los pacientes habían recibido tratamiento previo.

**Tabla 16: Tasas de respuesta en el ensayo ION-4.**

	LDV/SOF 12 semanas (n = 335)
RVS	96% (321/335) <sup>a</sup>
<i>Resultado para los pacientes sin RVS</i>	
Fracaso virológico durante el tratamiento	<1% (2/335)
Recada <sup>b</sup>	3% (10/333)
Otros <sup>c</sup>	<1% (2/335)
<i>Tasas de RVS para subgrupos seleccionados</i>	
Pacientes con cirrosis	94% (63/67)
Pacientes previamente tratados con cirrosis	98% (46/47)

a. 8 pacientes con infección por VHC de genotipo 4 fueron enrolados en el ensayo, de los que 8/8 alcanzaron una RVS12.

b. El denominador para la recada es el número de pacientes con ARN del VHC <LDiC en su última evaluación durante el tratamiento.

c. Otros incluye a los pacientes que no lograron una RVS y no reunieron los criterios de fracaso virológico (p. ej., perdidos para el seguimiento).

**Adultos coinfectados por el VHC/VIH: ensayo ERADICATE**

ERADICATE fue un ensayo abierto para evaluar 12 semanas de tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir en 50 pacientes con HCC de genotipo 1 coinfectados por VIH. Ninguno de los pacientes había recibido tratamiento previo contra el VHC ni padecía cirrosis, el 26 % (13/50) de los pacientes no habían recibido ningún tratamiento antirretroviral previo contra el VIH y el 74 % (37/50) de los pacientes estaban recibiendo tratamiento antirretroviral concomitante contra el VIH. En el momento del análisis preliminar 40 pacientes habían alcanzado las 12 semanas después del tratamiento y la RVS12 era del 98 % (39/40).

**Pacientes a la espera de un trasplante hepático o después de un trasplante hepático: ensayo SOLAR-1 y SOLAR-2**

SOLAR-1 y SOLAR-2 fueron dos ensayos abiertos en los que se evaluaron 12 y 24 semanas de tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir en combinación con ribavirina en pacientes infectados por el VHC de genotipo 1 y 4 que se habían sometido a trasplante hepático y/o con hepatopatía descompensada. Los dos ensayos tenían un diseño idéntico. Se inscribió a los pacientes en uno de los siete grupos basándose en el estado de trasplante hepático y la gravedad de la insuficiencia hepática (véase la Tabla 17). Se excluyó a los pacientes con una puntuación CPT >12. En cada grupo, se aleatorizó a los pacientes en una proporción 1:1 para recibir ledipasvir/sofosbuvir con ribavirina durante 12 o 24 semanas.

Las características demográficas y basales estaban equilibradas en los grupos de tratamiento. De los 670 pacientes tratados, la mediana de la edad era de 59 años (intervalo: 21 a 81); el 77% de los pacientes eran hombres, el 91% blancos, la media del índice de masa corporal era 28 kg/m<sup>2</sup> (intervalo: 18 a 49 kg/m<sup>2</sup>); el 94% y el 6% presentaban infección por el VHC de genotipos 1 y 4, respectivamente; en el 78% de los pacientes fracasó un tratamiento previo para el VHC. Entre los pacientes con cirrosis descompensada (antes o después del trasplante), el 64% y el 36% eran de clase B y C de CPT en la selección, respectivamente, y el 24% presentaron una puntuación basal en el modelo de enfermedad hepática terminal (MELD), por sus siglas en inglés) superior a 15.

**Tabla 17: Tasas de respuesta combinadas (RVS12) en el ensayo SOLAR-1 y SOLAR-2**

	LDV/SOF+RBV 12 semanas (n = 307) <sup>ab</sup>	LDV/SOF+RBV 24 semanas (n = 307) <sup>ab</sup>
	RVS	RVS
<i>Antes del trasplante</i>		
CPT B	87% (45/52)	92% (46/50)
CPT C	88% (35/40)	83% (38/46)
<i>Después del trasplante</i>		
Puntuación de Metavir F0-F3	95% (94/99)	99% (99/100)
CPT A <sup>c</sup>	98% (55/56)	96% (51/53)
CPT B <sup>c</sup>	89% (41/46)	96% (43/45)
CPT C <sup>c</sup>	57% (4/7)	78% (7/9)
HCF	100% (7/7)	100% (4/4)

a. Se excluyó a 12 pacientes trasplantados antes de la semana 12 después del tratamiento con ARN del VHC <LDiC en la última medición previa al trasplante.

b. Se excluyó a 2 pacientes que no presentaban cirrosis descompensada y que tampoco habían recibido un trasplante hepático porque no cumplían los criterios de inclusión para ninguno de los grupos de tratamiento.

c. CPT = Child-Pugh-Turcotte. HCF = hepatitis colestásica fibrosante. CPT A = puntuación CPT 5-6 (compensada), CPT B = puntuación CPT 7-9 (descompensada), CPT C = puntuación CPT 10-12 (descompensada).

Se incluyeron 40 pacientes con HCC de genotipo 4 en los ensayos SOLAR-1 y SOLAR-2; la RVS12 fue del 92% (11/12) y el 100% (10/10) en los pacientes sin cirrosis descompensada después del trasplante, y el 60% (6/10) y 75% (6/8) en los pacientes con cirrosis descompensada (antes y después del trasplante) tratados durante 12 o 24 semanas, respectivamente. De los 7 pacientes que no alcanzaron una RVS12, 3 recayeron y todos presentaron cirrosis descompensada y fueron tratados con ledipasvir/sofosbuvir con ribavirina durante 12 semanas.

Se analizaron los cambios en las puntuaciones MELD y CPT desde la situación basal hasta la semana 12 después del tratamiento de todos los pacientes con cirrosis descompensada (antes y después del trasplante) que alcanzaron una RVS12 y que tenían datos analíticos disponibles (n = 123) para evaluar el efecto de la RVS12 sobre la función hepática.

**Cambio en la puntuación MELD:** entre aquellos que alcanzaron una RVS12 con 12 semanas de tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir con ribavirina el 57% (70/123) y el 19% (23/123) presentaron una mejoría o una ausencia de cambios en la puntuación MELD desde la situación basal hasta la semana 12 después del tratamiento, respectivamente; de los 32 pacientes cuya

puntuación MELD era ≥15 en la situación basal, el 59% (19/32) tenían una puntuación MELD <15 en la semana 12 después del tratamiento. La mejoría observada en las puntuaciones MELD se debió en gran medida a mejorías en la bilirrubina total.

**Cambio en la puntuación y la clase CPT:** entre aquellos que alcanzaron una RVS12 con 12 semanas de tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir con ribavirina el 60% (74/123) y el 34% (42/123) presentaron una mejoría o una ausencia de cambios en las puntuaciones CPT desde la situación basal hasta la semana 12 después del tratamiento, respectivamente; de los 32 pacientes que tenían cirrosis CPT C en la situación basal, el 53% (17/32) tenían cirrosis CPT B en la semana 12 después del tratamiento; de los 88 pacientes que tenían cirrosis CPT B en la situación basal, el 25% (22/88) tenían cirrosis CPT A en la semana 12 después del tratamiento. La mejoría observada en las puntuaciones CPT se debió en gran medida a mejorías en la bilirrubina total y en la albúmina.

**Eficacia clínica y seguridad en el genotipo 2, 3, 4, 5 y 6 (ver también la sección 7.1)**

Ledipasvir/sofosbuvir se ha evaluado para el tratamiento de la infección por genotipos distintos del 1 en pequeños ensayos de fase 2, tal como se resume a continuación. En los ensayos clínicos se incluyeron a pacientes con o sin cirrosis, que no habían recibido tratamiento previo o con fracaso del tratamiento anterior tras el tratamiento con PEG-IFN + ribavirina +/- un inhibidor de la proteasa del VHC. Para la infección por el genotipo 2, 4, 5 y 6, el tratamiento consistió en ledipasvir/sofosbuvir sin ribavirina, administrado durante 12 semanas (Tabla 18). Para la infección por el genotipo 3, se administró ledipasvir/sofosbuvir con o sin ribavirina, también durante 12 semanas (Tabla 19).

**Tabla 18: Tasas de respuesta (RVS12) con ledipasvir/sofosbuvir durante 12 semanas en pacientes con infección por VHC de genotipo 2, 4, 5 y 6**

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

a. TP: número de pacientes que habían recibido tratamiento previo.

b. El denominador para la recada es el número de pacientes con ARN del VHC <LDiC en su última evaluación durante el tratamiento.

**Tabla 19: Tasas de respuesta (RVS12) en pacientes con infección por el genotipo 3 (ELECTRON-2)**

	LDV/SOF+RBV 12 semanas		LDV/SOF 12 semanas	
	RVS	Recada <sup>a</sup>	RVS	Recada <sup>a</sup>
<i>Sin tratamiento previo</i>				
Pacientes sin cirrosis	100% (26/26)	0% (0/26)	64% (16/25)	33% (8/24)
Pacientes con cirrosis	100% (20/20)	0% (0/21)	71% (15/21)	25% (5/20)
<i>Con tratamiento previo</i>				
Pacientes sin cirrosis	82% (41/50)	16% (8/49)	NE	NE
Pacientes con cirrosis	89% (25/28)	7% (2/27)	NE	NE
Pacientes con cirrosis	73% (16/22)	27% (6/22)	NE	NE

a. El denominador para la recada es el número de pacientes con ARN del VHC <LDiC en su última evaluación durante el tratamiento.

**Pacientes con insuficiencia renal grave**

El estudio 0154 fue un estudio clínico abierto para evaluar la seguridad y la eficacia de 12 semanas de tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir en 18 pacientes infectados por el VHC de genotipo 1 con insuficiencia renal grave no sometidos a diálisis. En la situación basal, dos pacientes tenían cirrosis y la ITGe media era de 24,9 ml/min (intervalo: 9,0-39,6). Se logró RVS12 en 18/18 pacientes.

El estudio 4063 fue un estudio clínico abierto de tres ramas que evaluó 8, 12 y 24 semanas de tratamiento con ledipasvir / sofosbuvir en un total de 95 pacientes con genotipo 1 (72%), 2 (22%), 4 (2%), 5 (1%) o 6 (2%) HCC y NT que requieren diálisis: 45 pacientes infectados con VHC genotipo 1 sin tratamiento previo y sin cirrosis recibieron ledipasvir / sofosbuvir durante 8 semanas; 31 pacientes con infección por VHC genotipo 1 con tratamiento previo y pacientes sin tratamiento previo o pacientes con infección por genotipo 2, 5 y 6 sin cirrosis recibieron ledipasvir / sofosbuvir durante 12 semanas; y 19 pacientes con genotipo 1, 2 y 4 infectados por VHC con cirrosis compensada recibieron ledipasvir / sofosbuvir durante 24 semanas. Del total de 95 pacientes, al inicio del estudio, el 20% de los pacientes tenía cirrosis, el 22% tenía experiencia en el tratamiento, el 21% había recibido un trasplante de riñón, el 92% recibía hemodiálisis y el 8% recibía diálisis peritoneal; la duración media de la diálisis fue de 11,5 años (rango: 0,2 a 43,0 años). Las tasas de RVS para los grupos de tratamiento con ledipasvir / sofosbuvir a las 8, 12 y 24 semanas fueron del 93% (42/45), 100% (31/31) y 79% (15/19), respectivamente. De los siete pacientes que no lograron RVS12, ninguno experimentó falla virológica o recayó.

**Población pediátrica**

La eficacia de ledipasvir/sofosbuvir en los adolescentes de 12 a <18 años de edad infectados por el VHC se evaluó en un ensayo clínico abierto de fase 2 en el que participaron 100 pacientes con HCC de genotipo 1 (Estudio 1116). Ochenta de los pacientes (el 80%) no habían recibido ningún tratamiento previo, mientras que 20 pacientes (el 20%) sí lo habían recibido. Todos los pacientes del ensayo fueron tratados con ledipasvir/sofosbuvir durante 12 semanas. Las características demográficas y basales estaban equilibradas entre los pa-

cientes sin ningún tratamiento previo y los pacientes con tratamiento previo. De los 100 pacientes tratados, la mediana de la edad era de 15 años (intervalo: 12 a 17); el 63% eran mujeres; el 90% eran blancos y el 7% eran negros; el 2% eran asiáticos, el 13% eran hispanos/latinos; el peso medio era de 61,3 kg (intervalo: 33,0 a 126,0 kg); el 55% tenían concentraciones de ARN del VHC mayores o iguales que 800.000 U/ml; el 81% presentaban infección por el VHC de genotipo 1a; el 76% tenían alelos IL28B no CC (CT o TT) y el 1% presentaban cirrosis conocida. La mayoría de los pacientes (el 84%) se habían infectado por transmisión vertical.

La tasa global de RV12 fue del 98% (98% [78/80] en pacientes sin ningún tratamiento previo y el 100% [20/20] en pacientes con tratamiento previo). Dos de los 100 pacientes (el 2%), ambos sin ningún tratamiento previo, no alcanzaron la RV12 (por pérdida para el seguimiento). Ninguno de los pacientes presentó un fracaso virológico (ver sección 4 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## 9. REACCIONES ADVERSAS

### Resumen del perfil de seguridad en adultos

La evaluación de la seguridad de ledipasvir/sofosbuvir se basó principalmente en los datos agrupados de tres ensayos clínicos de fase 3 sin control, en 1952 pacientes que recibieron ledipasvir/sofosbuvir durante 8, 12 o 24 semanas, incluyendo 872 pacientes que recibieron un tratamiento combinado de ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina

El porcentaje de pacientes que suspendieron permanentemente el tratamiento debido a acontecimientos adversos fue del 0%, <1% y 1% para los pacientes que recibieron ledipasvir/sofosbuvir durante 8, 12 y 24 semanas, respectivamente, y de <1%, 0%, y 2% para los pacientes que recibieron el tratamiento combinado de ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina durante 8, 12 y 24 semanas, respectivamente.

En los ensayos clínicos, la fatiga y la cefalea fueron más frecuentes en los pacientes tratados con ledipasvir/sofosbuvir en comparación con placebo. Cuando ledipasvir/sofosbuvir se estudió junto con ribavirina, las reacciones adversas más frecuentes del tratamiento combinado de ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina concordaron con el perfil de seguridad conocido de la ribavirina, sin un aumento de la frecuencia ni de la gravedad de las reacciones adversas previstas.

Se han identificado las siguientes reacciones adversas con HARVONI® (Tabla 20). Las reacciones adversas se incluyen a continuación según el sistema de clasificación de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen del siguiente modo: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000) o muy raras (<1/10.000).

**Tabla 20: Reacciones adversas medicamentosas identificadas con HARVONI®**

Frecuencia	Reacción adversa medicamentosa
<i>Trastornos del sistema nervioso:</i>	
Muy frecuentes	Cefalea
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:</i>	
Frecuentes	erupción cutánea
No conocida	angioedema
<i>Trastornos generales:</i>	
Muy frecuentes	Fatiga

**Adultos con cirrosis descompensada y/o que están a la espera de un trasplante hepático o después de un trasplante hepático**

Se evaluó el perfil de seguridad de ledipasvir/sofosbuvir con ribavirina durante 12 o 24 semanas en adultos con hepatopatía descompensada y/o después de un trasplante hepático en dos ensayos abiertos (SOLAR-1 y SOLAR-2). No se detectaron reacciones adversas medicamentosas nuevas en los pacientes con cirrosis descompensada y/o después de un trasplante hepático que recibieron ledipasvir/sofosbuvir con ribavirina. Aunque se produjeron acontecimientos adversos, incluidos acontecimientos adversos graves, con mayor frecuencia en este ensayo que en los ensayos en los que se excluyó a los pacientes descompensados y/o después de un trasplante hepático, los acontecimientos adversos observados fueron los esperados como secuelas clínicas de una hepatopatía avanzada y/o un trasplante hepático o fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido de la ribavirina (ver sección 8 para información detallada sobre este estudio).

El 39% y el 13% de los pacientes tratados con ledipasvir/sofosbuvir con ribavirina presentaron disminuciones de la hemoglobina a <10 g/dl y <8,5 g/dl, respectivamente, durante el tratamiento. La ribavirina se interrumpió en el 15% de los pacientes.

En el 7% de los receptores de trasplante hepático se realizó una modificación de los medicamentos inmunosupresores.

## Pacientes con insuficiencia renal

En un estudio clínico abierto (Estudio 0154) se administró ledipasvir/sofosbuvir durante 12 semanas a 18 pacientes con HCC de genotipo 1 e insuficiencia renal grave. En este conjunto limitado de datos sobre la seguridad clínica, la tasa de acontecimientos adversos no aumentó claramente con respecto a lo que se espera en pacientes con insuficiencia renal grave.

La seguridad de HARVONI® se evaluó en un estudio no controlado de 12 semanas que incluyó a 95 pacientes con NT que requerían diálisis (Estudio 4063). En este contexto, la exposición al metabolito de sofosbuvir GS-331007 aumentó 20 veces, superando los niveles para los cuales se han observado reacciones adversas en ensayos preclínicos. En este conjunto limitado de datos sobre la seguridad clínica, la tasa de acontecimientos adversos y muertes no aumentó claramente con respecto a lo que se espera en pacientes con NT.

## Población pediátrica

La seguridad y la eficacia de HARVONI® en niños y adolescentes de 12 a <de 18 años se basa en los datos obtenidos en un estudio clínico abierto de fase 2 (Estudio 1116) en el que participaron 100 pacientes con infección por el VHC de genotipo 1 que fueron tratados con ledipasvir/sofosbuvir durante 12 semanas. Las reacciones adversas observadas fueron coherentes con las constatadas en los estudios clínicos de ledipasvir/sofosbuvir en adultos (ver la tabla 1).

## Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

### Arritmias cardíacas

Se han observado casos de bradicardia severa y bloqueo cardíaco cuando HARVONI® se utiliza con amiodarona, con o sin otros fármacos antiarrítmicos (ver secciones 7.1 y 7.2).

### Trastornos de la piel

Frecuencia no conocida: Síndrome de Stevens-Johnson

### Notificación de Sospecha de Reacciones Adversas:

**Es importante notificar la sospecha de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link: [http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones\\_net/applications/fvrg\\_eventos\\_adversos\\_nuevo/index.html](http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvrg_eventos_adversos_nuevo/index.html) y/o al Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A. vía email a [farmacovigilancia@gador.com.ar](mailto:farmacovigilancia@gador.com.ar) o telefónicamente al 0800-220-2273.**

## 10. SOBREDOSIS

Las dosis más altas documentadas de ledipasvir y sofosbuvir fueron de 120 mg dos veces al día durante 10 días y una dosis única de 1.200 mg, respectivamente. En estos ensayos con voluntarios sanos, no se observaron efectos adversos con estas dosis y las reacciones adversas fueron similares en frecuencia y gravedad a las notificadas en los grupos de tratamiento con placebo. Se desconocen los efectos de dosis más altas.

No se dispone de un antídoto específico para la sobredosis de HARVONI®. En caso de sobredosis, se debe vigilar al paciente por si hay evidencia de toxicidad. El tratamiento de la sobredosis de HARVONI® consiste en medidas generales de apoyo, incluida la vigilancia de las constantes vitales, así como la observación del estado clínico del paciente. Es poco probable que la hemodilísis produzca una eliminación significativa de ledipasvir, ya que este medicamento se une en gran medida a las proteínas plasmáticas. La hemodilísis puede eliminar eficazmente el principal metabolito circulante de sofosbuvir, GS-331007, con una tasa de extracción del 53%.

*Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología.*

**HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247.**

**HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654 6648/4658-7777.**

**Opcionalmente otros centros de Intoxicaciones\*.**

## 11. PRESENTACIONES

HARVONI® se presenta en envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

## CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

**\*Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.\***

**"MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"**

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

### COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Ledipasvir ..... 90 mg  
Sofosbuvir ..... 400 mg  
Excipientes: Copovidona, Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscarmellose sódica, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado\*, Dióxido de titanio\*, Polietilenglicol 3350\*, Talco\*, Colorante FD&C Amarillo N°6\* ..... c.s  
\*Se refiere a los componentes del Opadry II anaranjado 85F13912.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserva este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.
- Esta información no reemplaza el hablar con su médico acerca de su enfermedad o el tratamiento.

¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre HARVONI®? Embarazo y anticoncepción



No se conocen los efectos de **HARVONI**® durante el embarazo. Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Se debe evitar el embarazo si se toma **HARVONI**® junto con ribavirina. Ribavirina puede ser muy perjudicial para el feto. Por tanto, usted y su pareja deben tomar precauciones especiales en la actividad sexual si existe alguna posibilidad de que se produzca un embarazo.

• Usted o su pareja deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con **HARVONI**® junto con ribavirina y durante algún tiempo después del mismo. Es importante que lea muy detenidamente la sección "Embarazo" del prospecto de ribavirina. Pregunte a su médico qué método anticonceptivo eficaz es adecuado para usted.

• Si usted o su pareja se queda embarazada durante el tratamiento con **HARVONI**® y ribavirina o en los meses posteriores, se debe poner en contacto con su médico inmediatamente.

#### Lactancia

**No dé el pecho durante el tratamiento con HARVONI**®. Se desconoce si ledipasvir o sofosbuvir, los dos principios activos de **HARVONI**®, pasan a la leche materna humana.

#### Conducción y uso de máquinas

No conduzca ni maneje máquinas si se siente cansado después de tomar el medicamento.

#### HARVONI® contiene lactosa

• **Informe a su médico si padece intolerancia a la lactosa o a otros azúcares.** **HARVONI**® contiene lactosa monohidrato. Si padece intolerancia a la lactosa o le han indicado que padece intolerancia a otros azúcares, informe a su médico antes de tomar este medicamento.

#### HARVONI® contiene colorante FD&C Amarillo N°6

• **Informe a su médico si es alérgico al colorante FD&C Amarillo N°6**, antes de tomar este medicamento.

#### ¿Qué es HARVONI®?

**HARVONI**® es un medicamento que contiene los principios activos ledipasvir y sofosbuvir en un solo comprimido. Se administra para tratar la infección crónica (largo plazo) por el virus de la hepatitis C en adultos y adolescentes entre 12 y 18 años de edad.

La hepatitis C es una infección viral del hígado. Los principios activos del medicamento actúan conjuntamente bloqueando dos proteínas diferentes que el virus necesita para crecer y reproducirse, lo que permite eliminar la infección permanentemente del organismo.

**HARVONI**® se toma a veces con otro medicamento: ribavirina.

Es muy importante que lea también los prospectos de los demás medicamentos que vaya a tomar con **HARVONI**®. Si tiene alguna duda sobre sus medicamentos, consulte a su médico o farmacéutico.

#### ¿Quiénes no deben tomar HARVONI®?

##### No tome HARVONI®

• Si es alérgico a ledipasvir, sofosbuvir o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6 de este prospecto).  
→ Si este es su caso, **no tome HARVONI**® e informe a su médico inmediatamente.

• Si está tomando actualmente alguno de los siguientes medicamentos: rifampicina y rifabutina (antibióticos utilizados para tratar infecciones, incluida la tuberculosis).

• **hierba de San Juan** (medicamento a base de plantas utilizado para tratar la depresión).

• **carbamazepina, fenobarbital y fenitoína** (medicamentos utilizados para tratar la epilepsia y prevenir crisis).

• **rosuvastatina** (un medicamento utilizado para tratar los niveles altos de colesterol).

##### Niños y adolescentes

No de este medicamento a niños menores de 12 años. No se ha estudiado todavía el uso de **HARVONI**® en niños.

#### ¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar HARVONI®?

##### Advertencias y precauciones

Su médico sabrá si usted padece alguna de las siguientes afecciones. Se tomarán en cuenta antes de iniciar el tratamiento con **HARVONI**®.

• **otros problemas hepáticos** aparte de la hepatitis C, por ejemplo

• **si está a la espera de un trasplante hepático.**

• **si padece o ha padecido con anterioridad una infección causada por el virus de la hepatitis B**, ya que tal vez su médico quiera controlarle más estrechamente;

• **problemas renales** o si usted está en tratamiento de diálisis, ya que **HARVONI**® no se ha estudiado por completo en los pacientes con problemas renales graves;

• **tratamiento en curso por infección por el VIH**, ya que tal vez su médico quiera controlarle más estrechamente.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar **HARVONI**® si:

- toma actualmente o ha dejado de tomar hace pocos meses el medicamento amiodarona para tratar el ritmo cardíaco irregular (el médico podría considerar tratamientos alternativos si ha tomado este medicamento).

**Consulte inmediatamente a su médico** si está tomando cualquier medicamento para tratar problemas de corazón y, durante el tratamiento, experimenta:

- falta de aliento
- sensación de mareo
- palpitaciones
- desvanecimientos

##### Análisis de sangre

Su médico le realizará análisis de sangre antes, durante y después del trata-

miento con **HARVONI**®. Esto es para que:

- Su médico pueda decidir si debe tomar **HARVONI**® y durante cuánto tiempo.
- Su médico pueda confirmar que el tratamiento ha funcionado y ya no tiene el virus de la hepatitis C.

#### Toma de HARVONI® con otros medicamentos

**Informe a su médico o farmacéutico** si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye los medicamentos a base de plantas y los medicamentos adquiridos sin receta.

Warfarina y otros medicamentos similares denominados antagonistas de la vitamina K, usados para diluir la sangre. Su médico puede aumentar el número de análisis de sangre para comprobar como coagula la sangre.

Su función hepática puede cambiar con el tratamiento de la hepatitis C, y, por lo tanto, puede afectar otros medicamentos (por ejemplo, medicamentos utilizados para suprimir su sistema inmunitario, etc.). Es posible que su médico necesite controlar de cerca estos otros medicamentos que está tomando y hacer ajustes después de comenzar **HARVONI**®.

Si no está seguro acerca de si debe tomar algún otro medicamento, consulte a su médico o farmacéutico.

#### Algunos medicamentos no se deben tomar con HARVONI®.

• **No tome ningún otro medicamento que contenga sofosbuvir, uno de los principios activos de HARVONI**®.

• **No tome ninguno de estos medicamentos con HARVONI**®:

- rifampicina (antibiótico utilizado para tratar infecciones, incluida la tuberculosis).
- **oxcarbazepina** (medicamento utilizado para tratar la epilepsia y prevenir crisis).
- **simeprevir** (un medicamento utilizado para tratar la infección de hepatitis C).
- **tipranavir** (utilizado para tratar la infección por el VIH).

Estos medicamentos pueden hacer que **HARVONI**® funcione peor o pueden empeorar los posibles efectos adversos de los medicamentos.

**Informe a su médico o farmacéutico** si está tomando cualquiera de los medicamentos siguientes:

- **amiodarona**, utilizada para tratar el ritmo cardíaco irregular;
- **tenofovir disoproxil fumarato** o cualquier medicamento que contenga tenofovir disoproxil fumarato, utilizado para tratar la infección por el VIH;
- **digoxina**, utilizada para tratar problemas cardíacos;
- **digabitrán**, utilizado para fluidificar la sangre;
- **estatinas**, utilizadas para tratar los niveles altos de colesterol.

Tomar **HARVONI**® con cualquiera de estos medicamentos puede impedir que actúen correctamente o empeorar sus posibles efectos adversos. Su médico puede tener que darle un medicamento distinto o ajustar la dosis del que está tomando.

• **Pida consejo a un médico o farmacéutico** si toma medicamentos utilizados para tratar las úlceras de estómago, los ardores o el reflujo ácido. Entre ellos figuran:

- **antiácidos** (como el hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio o el carbonato de calcio). Estos medicamentos se deben tomar al menos 4 horas antes o 4 horas después de **HARVONI**®.

- **inhibidores de la bomba de protones** (como el omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol y esomeprazol). Estos medicamentos se deben tomar al mismo tiempo de **HARVONI**®. No tome inhibidores de la bomba de protones antes que **HARVONI**®. Su médico puede darle un medicamento distinto o ajustar la dosis del que está tomando.

- **antagonistas de los receptores H<sub>2</sub>** (como la famotidina, cimetidina, nizatidina o ranitidina). Su médico puede darle un medicamento distinto o ajustar la dosis del que está tomando.

Estos medicamentos pueden reducir la cantidad de ledipasvir presente en la sangre. Si está tomando alguno de estos medicamentos, su médico le dará un medicamento distinto para las úlceras de estómago, los ardores o el reflujo ácido o le recomendará cómo y cuándo tomar dicho medicamento.

#### ¿Cómo debo tomar HARVONI®?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

##### Dosis recomendada

La dosis recomendada es un comprimido una vez al día. Su médico le indicará durante cuántas semanas debe tomar **HARVONI**®.

Trague el comprimido entero acompañado o no de alimentos. No mastique, machaque ni parta el comprimido, ya que tiene un sabor muy amargo. Informe a su médico o farmacéutico si tiene problemas para tragar los comprimidos.

**Si está tomando un antiácido**, tómelo al menos 4 horas antes o al menos 4 horas después de **HARVONI**®.

**Si está tomando un inhibidor de la bomba de protones**, tómelo al mismo tiempo que **HARVONI**®. No lo tome antes de **HARVONI**®.

**Si vomita después de tomar HARVONI**® esto puede afectar a la cantidad de **HARVONI**® en la sangre. Esto puede hacer que **HARVONI**® funcione peor.

- Si vomita en **menos de 5 horas después** de tomar **HARVONI**®, tome otro comprimido.

- Si vomita tras más de 5 horas después de tomar **HARVONI**®, no es necesario que tome otro comprimido hasta el próximo que tiene programado.

##### Si toma más HARVONI® del que debe

Si toma accidentalmente una cantidad mayor que la dosis recomendada, se debe poner en contacto inmediatamente con su médico o el servicio de urgencias más cercano para que le asesore. Lleve consigo el frasco de comprimidos para describir con facilidad lo que ha tomado.

*"Ante la posibilidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología."*

Hospital Pediátrico Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital Alejandro Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777



## Optativamente, otros centros de Intoxicaciones\*.

### Si olvidó tomar HARVONI®

Es importante que no omita ninguna dosis de este medicamento.

Si omite una dosis, calcule cuánto tiempo hace que tomó el último HARVONI®:

• **Si se da cuenta en el plazo de 18 horas** desde el momento en que toma HARVONI® habitualmente, debe tomar el comprimido lo antes posible. A continuación, tome la siguiente dosis a la hora habitual.

• **Si han pasado 18 horas o más** desde el momento en que toma HARVONI® habitualmente, espere y tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble (dos dosis en un corto intervalo de tiempo).

### No interrumpa el tratamiento con HARVONI®

No interrumpa el tratamiento con este medicamento a menos que su médico se lo indique. Es muy importante que finalice el ciclo completo de tratamiento para que el medicamento se encuentre en las condiciones óptimas para tratar la infección por el virus de la hepatitis C.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

### ¿Qué debo evitar mientras tomo HARVONI®?

**No dé el pecho durante el tratamiento con HARVONI®.** Ver sección "¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre HARVONI®?"

**No tome ningún otro medicamento que contenga sofobuvir, uno de los principios activos de HARVONI®.** No tome los medicamentos mencionados en la sección "¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar HARVONI®?" No conduzca ni maneje máquinas si se siente cansado después de tomar el medicamento.

### ¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de HARVONI®?

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos. Si toma HARVONI® puede experimentar uno o más de los siguientes efectos adversos:

#### Efectos adversos muy frecuentes

(pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- dolor de cabeza
- cansancio

#### Efectos adversos frecuentes

(pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- erupción cutánea

#### Otros efectos que pueden ser observados durante el tratamiento con HARVONI®

Los siguientes efectos adversos presentan una frecuencia no conocida (no se puede estimar con la información disponible).

- Hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta (angioedema)

#### Comunicación de efectos adversos

• Si experimenta cualquier efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en el prospecto. También puede ponerse en contacto con el Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A., llamando al teléfono +54 (11) 4858-9000 o enviando un correo electrónico a farmacovigilancia@gador.com.ar.

nico a farmacovigilancia@gador.com.ar.

**"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"**

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

### Conservación de HARVONI®

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

No utilice este medicamento si el envase está dañado.

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

**Conservar HARVONI® y todos los demás medicamentos fuera del alcance de los niños.**

### Información general sobre HARVONI®

Los comprimidos recubiertos con película son comprimidos de color anaranjado y forma de rombo, con "GSI" grabado por un lado y "7985" por el otro. Cada frasco contiene un desecante de gel de sílice (producto secante) que se debe guardar en el frasco para ayudar a proteger los comprimidos. El desecante de gel de sílice está envasado en un sobre o depósito aparte y no se debe tragar.

HARVONI® está disponible en envases conteniendo 1 frasco con 28 comprimidos recubiertos

### ¿Cuáles son los componentes de HARVONI®?

**Principios activos:** ledipasvir y sofobuvir.

#### Excipientes:

##### Núcleo del comprimido:

Copovidona, lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, croscarmelosa sódica, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio.

##### Recubrimiento del núcleo (Componentes del Opadry II anaranjado 85F13912):

Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, Dióxido de titanio, Polietilenglicol 3350, Talco, Colorante FD&C Amarillo N°6.

© 2020 Gilead Sciences, Inc. Todos los derechos reservados.

AR-DEC19-EU-NOV19

**"MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"**

**"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica."**

Obtenga mayor información visitando nuestro sitio en internet: [www.gador.com.ar](http://www.gador.com.ar)  
o solicítela por correo electrónico: [info@gador.com.ar](mailto:info@gador.com.ar)



Elaborado en: Elaborado en: Patheon Inc, Syntex Court, Mississauga, Ontario, Canadá y/o Gilead Sciences Ireland UC, Carrigtohill, County Cork, Irlanda.

Representado, Comercializado y Distribuido por Gador S.A., Darwin 429, C1414CU, C.A.B.A. Tel.: 4858-9000.

D.T.: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Licenciado en Ciencias Farmacéuticas.

E.M.A.M.S.: Certificado N°58.113

Fecha de última revisión: 04/2020

G00179603-03

Material



Reciclable