

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Harvoni 90 mg/400 mg compresse rivestite con film

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

### Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa rivestita con film contiene 156,8 mg di lattosio (come monoidrato) e 261 microgrammi di lacca alluminio giallo tramonto FCF.

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

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

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

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Harvoni è indicato per il trattamento dell'epatite C cronica (*chronic hepatitis C*, CHC) negli adulti (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.1).

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

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

#### Posologia

La dose raccomandata di Harvoni è una compressa una volta al giorno, da assumersi con o senza cibo (vedere paragrafo 5.2).

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

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

<sup>A</sup> Ribavirina in base al peso corporeo (< 75 kg = 1.000 mg e ≥ 75 kg = 1.200 mg), somministrata per via orale, suddivisa in due dosi, con del cibo.

<sup>B</sup> Per le raccomandazioni riguardo al dosaggio di ribavirina nei pazienti con cirrosi scompensata, vedere la Tabella 2 sotto.CP

**Tabella 2: Guida per il dosaggio di ribavirina quando somministrata con Harvoni in pazienti con cirrosi scompensata**

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

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

Quando viene aggiunta ribavirina ad Harvoni, si rimanda anche al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ribavirina.

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

Qualora Harvoni sia usato in associazione con ribavirina e un paziente presenti una reazione avversa grave potenzialmente correlata a ribavirina, la dose di ribavirina deve essere modificata o la somministrazione deve essere interrotta, se necessario, fino a che la reazione avversa non sia regredita o risulti di minore entità. Nella Tabella 3 sono riportate indicazioni sulle modifiche della dose e l'interruzione della somministrazione sulla base della concentrazione di emoglobina e della funzione cardiaca del paziente.

**Tabella 3: Indicazioni sulle modifiche della dose di ribavirina in caso di co-somministrazione con Harvoni**

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

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

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

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

### *Anziani*

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

### *Compromissione renale*

Nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata non è necessario alcun aggiustamento della dose per Harvoni. La sicurezza di ledipasvir/sofosbuvir non è stata determinata in pazienti con severa compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare stimata [*estimated glomerular filtration rate*, eGFR] < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) o nefropatia terminale (*end stage renal disease*, ESRD) che rende necessaria l'emodialisi (vedere paragrafo 5.2).

### *Compromissione epatica*

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

### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Harvoni nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

### Modo di somministrazione

Per uso orale.

I pazienti devono essere istruiti a deglutire la compressa intera, con o senza cibo. A causa del gusto amaro, si raccomanda di non masticare o frantumare la compressa rivestita con film (vedere paragrafo 5.2).

#### **4.3 Controindicazioni**

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

Co-somministrazione con rosuvastatina (vedere paragrafo 4.5).

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

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

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

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

##### Attività specifica per il genotipo

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

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

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

##### Bradycardia severa e blocco cardiaco

Casi di bradicardia severa e blocco cardiaco sono stati osservati quando Harvoni è usato in concomitanza con amiodarone, con o senza altri farmaci che riducono la frequenza cardiaca. Il meccanismo non è stato stabilito.

L'uso concomitante di amiodarone è stato limitato mediante lo sviluppo clinico di sofosbuvir più antivirali ad azione diretta (DAA). I casi possono avere esito fatale, pertanto nei pazienti trattati con Harvoni amiodarone deve essere usato solo quando le terapie antiaritmiche alternative non sono tollerate o sono controindicate.

Nel caso in cui si consideri necessario l'uso concomitante di amiodarone, si raccomanda di monitorare attentamente i pazienti all'inizio della terapia con Harvoni. I pazienti identificati come ad alto rischio di bradiaritmia devono essere monitorati ininterrottamente per 48 ore, in un opportuno contesto clinico.

A causa della lunga emivita di amiodarone, un adeguato monitoraggio deve essere previsto anche per i pazienti che hanno interrotto il trattamento con amiodarone negli ultimi mesi e devono iniziare il trattamento con Harvoni.

Tutti i pazienti trattati con Harvoni in associazione ad amiodarone, con o senza altri farmaci che riducono la frequenza cardiaca, devono essere avvertiti inoltre dei sintomi di bradicardia e blocco cardiaco e avvisati di rivolgersi al medico con urgenza nel caso in cui compaiano.

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

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

#### Compromissione renale

Nei pazienti con compromissione renale lieve o moderata non è necessario alcun aggiustamento della dose di Harvoni. La sicurezza di Harvoni non è stata determinata in pazienti con severa compromissione renale (velocità di filtrazione glomerulare stimata [*estimated glomerular filtration rate*, eGFR] < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) o nefropatia terminale (*end stage renal disease*, ESRD) che rende necessaria l'emodialisi. Quando Harvoni è usato in associazione con ribavirina, si rimanda al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ribavirina per i pazienti con clearance della creatinina (CrCl) < 50 mL/min (vedere paragrafo 5.2).

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

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

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

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

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

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

#### Uso con inibitori della HMG-CoA reduttasi

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

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

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

#### Popolazione pediatrica

L'uso di Harvoni non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni perché la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite in tale popolazione.

#### Eccipienti

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

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

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

#### Potenziale effetto di Harvoni su altri medicinali

Ledipasvir è un inibitore *in vitro* del trasportatore dei farmaci P-gp e della proteina di resistenza del tumore mammario (*breast cancer resistance protein*, BCRP) e può aumentare l'assorbimento intestinale dei substrati di questi trasportatori se somministrati congiuntamente. I dati *in vitro* indicano che ledipasvir può essere un debole induttore di enzimi metabolizzanti come CYP3A4, CYP2C e UGT1A1. I composti che sono substrati di tali enzimi possono presentare concentrazioni plasmatiche ridotte quando somministrati in associazione con ledipasvir/sofosbuvir. *In vitro*, ledipasvir inibisce gli enzimi intestinali CYP3A4 e UGT1A1. I medicinali con stretto indice terapeutico che sono metabolizzati da questi isoenzimi devono essere utilizzati con cautela e monitorati con attenzione.

#### Potenziale effetto di altri medicinali su Harvoni

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

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

### Pazienti trattati con antagonisti della vitamina K

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

### Interazioni tra Harvoni e altri medicinali

La Tabella 4 riporta un elenco delle interazioni farmacologiche note o potenzialmente clinicamente significative (dove l'intervallo di confidenza [*confidence interval*, CI] al 90% del rapporto della media geometrica dei minimi quadrati [*geometric least-squares mean*, GLSM] è rimasto entro “↔” o è stato superiore “↑” o inferiore “↓” ai limiti di equivalenza prestabiliti). Le interazioni farmacologiche descritte si basano sugli studi condotti con ledipasvir/sofosbuvir o con ledipasvir e sofosbuvir come agenti singoli, oppure costituiscono interazioni farmacologiche previste che possono verificarsi con ledipasvir/sofosbuvir. La tabella non è esaustiva.

**Tabella 4: Interazioni tra Harvoni e altri medicinali**

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Harvoni
<b>MEDICINALI CHE RIDUCONO L'ACIDITÀ</b>		
		La solubilità di ledipasvir diminuisce con l'aumento del pH. Si prevede che i medicinali che aumentano il pH gastrico riducano la concentrazione di ledipasvir.
<i>Antiacidi</i>		
Ad es. idrossido di alluminio o di magnesio; carbonato di calcio	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↓ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Aumento del pH gastrico)	Si raccomanda di lasciar trascorrere 4 ore tra la somministrazione dell'antiacido e la somministrazione di Harvoni.
<i>Antagonisti dei recettori H<sub>2</sub></i>		
Famotidina (dose singola da 40 mg)/ ledipasvir (dose singola da 90 mg) <sup>c</sup> / sofosbuvir (dose singola da 400 mg) <sup>c, d</sup>  Famotidina somministrata contemporaneamente a Harvoni <sup>d</sup>  Cimetidina <sup>e</sup> Nizatidina <sup>e</sup> Ranitidina <sup>e</sup>	Ledipasvir ↓ C <sub>max</sub> 0,80 (0,69; 0,93) ↔ AUC 0,89 (0,76; 1,06)  Sofosbuvir ↑ C <sub>max</sub> 1,15 (0,88; 1,50) ↔ AUC 1,11 (1,00; 1,24)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,06 (0,97; 1,14) ↔ AUC 1,06 (1,02; 1,11)  (Aumento del pH gastrico)	Gli antagonisti dei recettori H <sub>2</sub> possono essere somministrati contemporaneamente o a distanza da Harvoni a una dose che non ecceda dosi paragonabili a 40 mg di famotidina due volte al giorno.



<b>Medicinale per area terapeutica</b>	<b>Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub><sup>a,b</sup></b>	<b>Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Harvoni</b>
Famotidina (dose singola da 40 mg)/ ledipasvir (dose singola da 90 mg) <sup>c</sup> / sofosbuvir (dose singola da 400 mg) <sup>c, d</sup>  Famotidina somministrata 12 ore prima di Harvoni <sup>d</sup>	Ledipasvir ↓ C <sub>max</sub> 0,83 (0,69; 1,00) ↔ AUC 0,98 (0,80; 1,20)  Sofosbuvir ↔ C <sub>max</sub> 1,00 (0,76; 1,32) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,10)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,13 (1,07; 1,20) ↔ AUC 1,06 (1,01; 1,12)  (Aumento del pH gastrico)	
<b>Inibitori della pompa protonica</b>		
Omeprazolo (20 mg una volta al giorno)/ ledipasvir (dose singola da 90 mg) <sup>c</sup> / sofosbuvir (dose singola da 400 mg) <sup>c</sup>  Omeprazolo somministrato contemporaneamente a Harvoni  Lansoprazolo <sup>e</sup> Rabeprazolo <sup>e</sup> Pantoprazolo <sup>e</sup> Esomeprazolo <sup>e</sup>	Ledipasvir ↓ C <sub>max</sub> 0,89 (0,61; 1,30) ↓ AUC 0,96 (0,66; 1,39)  Sofosbuvir ↔ C <sub>max</sub> 1,12 (0,88; 1,42) ↔ AUC 1,00 (0,80; 1,25)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,14 (1,01; 1,29) ↔ AUC 1,03 (0,96; 1,12)  (Aumento del pH gastrico)	Gli inibitori della pompa protonica a dosi paragonabili a 20 mg di omeprazolo possono essere somministrati contemporaneamente a Harvoni. Gli inibitori della pompa protonica non devono essere assunti prima di Harvoni.
<b>ANTIARITMICI</b>		
Amiodarone	Interazione non studiata.	Utilizzare solo in assenza di terapie alternative. Si raccomanda un attento monitoraggio in caso di somministrazione di questo medicinale in concomitanza con Harvoni (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).
Digossina	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↑ Digossina ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Inibizione della P-gp)	La co-somministrazione di Harvoni con digossina può aumentare la concentrazione di digossina. È necessaria cautela e si raccomanda il monitoraggio della concentrazione terapeutica di digossina qualora questa venga somministrata in associazione con Harvoni.
<b>ANTICOAGULANTI</b>		
Dabigatran etexilato	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↑ Dabigatran ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Inibizione della P-gp)	Si raccomanda il monitoraggio clinico, ricercando segni di sanguinamento e anemia, quando dabigatran etexilato è somministrato in associazione con Harvoni. Un test di coagulazione aiuta a identificare i pazienti a maggior rischio di sanguinamento dovuto a una maggiore esposizione a dabigatran.
Antagonisti della vitamina K	Interazione non studiata.	Si raccomanda di eseguire un attento monitoraggio dell'INR durante il trattamento con tutti gli antagonisti della vitamina K. Tale raccomandazione è motivata dalle alterazioni della funzione epatica durante il trattamento con Harvoni.

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

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Harvoni
<b>MEDICINALI ANTI-HCV</b>		
Simeprevir (150 mg una volta al giorno)/ ledipasvir (30 mg una volta al giorno)	Simeprevir ↑ C <sub>max</sub> 2,61 (2,39; 2,86) ↑ AUC 2,69 (2,44; 2,96)  Ledipasvir ↑ C <sub>max</sub> 1,81 (1,69; 2,94) ↑ AUC 1,92 (1,77; 2,07)	Le concentrazioni di ledipasvir, sofosbuvir e simeprevir aumentano quando simeprevir è somministrato in associazione con Harvoni. La co-somministrazione non è raccomandata.
Simeprevir <sup>h</sup>	Simeprevir ↔ C <sub>max</sub> 0,96 (0,71; 1,30) ↔ AUC 0,94 (0,67; 1,33)  Sofosbuvir ↑ C <sub>max</sub> 1,91 (1,26; 2,90) ↑ AUC 3,16 (2,25; 4,44)  GS-331007 ↓ C <sub>max</sub> 0,69 (0,52; 0,93) ↔ AUC 1,09 (0,87; 1,37)	
<b>ANTIVIRALI ANTI-HIV: INIBITORI DELLA TRASCRIPTASI INVERSA</b>		
Efavirenz/ emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato (600 mg/ 200 mg/ 300 mg/ una volta al giorno)/ ledipasvir (90 mg una volta al giorno) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg una volta al giorno) <sup>c, d</sup>	Efavirenz ↔ C <sub>max</sub> 0,87 (0,79; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,84; 0,96) ↔ C <sub>min</sub> 0,91 (0,83; 0,99)  Emtricitabina ↔ C <sub>max</sub> 1,08 (0,97; 1,21) ↔ AUC 1,05 (0,98; 1,11) ↔ C <sub>min</sub> 1,04 (0,98; 1,11)  Tenofovir ↑ C <sub>max</sub> 1,79 (1,56; 2,04) ↑ AUC 1,98 (1,77; 2,23) ↑ C <sub>min</sub> 2,63 (2,32; 2,97)  Ledipasvir ↓ C <sub>max</sub> 0,66 (0,59; 0,75) ↓ AUC 0,66 (0,59; 0,75) ↓ C <sub>min</sub> 0,66 (0,57; 0,76)  Sofosbuvir ↔ C <sub>max</sub> 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,94 (0,81; 1,10)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 0,86 (0,76; 0,96) ↔ AUC 0,90 (0,83; 0,97) ↔ C <sub>min</sub> 1,07 (1,02; 1,13)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per Harvoni o efavirenz/ emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato.

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

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Harvoni
<b>ANTIVIRALI ANTI-HIV: INIBITORI DELLE PROTEASI DELL'HIV</b>		
Atazanavir potenziato con ritonavir (300 mg/ 100 mg una volta al giorno)/ ledipasvir (90 mg una volta al giorno) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg una volta al giorno) <sup>c, d</sup>	<p>Atazanavir ↔ C<sub>max</sub> 1,07 (1,00; 1,15) ↔ AUC 1,33 (1,25; 1,42) ↑ C<sub>min</sub> 1,75 (1,58; 1,93)</p> <p>Ledipasvir ↑ C<sub>max</sub> 1,98 (1,78; 2,20) ↑ AUC 2,13 (1,89; 2,40) ↑ C<sub>min</sub> 2,36 (2,08; 2,67)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C<sub>max</sub> 0,96 (0,88; 1,05) ↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,13 (1,08; 1,19) ↔ AUC 1,23 (1,18; 1,29) ↔ C<sub>min</sub> 1,28 (1,21; 1,36)</p>	<p>Non è necessario alcun aggiustamento della dose per Harvoni o atazanavir (potenziato con ritonavir).</p> <p>Per l'associazione di tenofovir/emtricitabina + atazanavir/ritonavir, vedere in basso.</p>
<p>Atazanavir potenziato con ritonavir (300 mg/ 100 mg una volta al giorno) + emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato (200 mg/ 300 mg una volta al giorno/ ledipasvir (90 mg una volta al giorno)<sup>c</sup>/ sofosbuvir (400 mg una volta al giorno)<sup>c, d</sup></p> <p>Somministrati contemporaneamente<sup>f</sup></p>	<p>Atazanavir ↔ C<sub>max</sub> 1,07 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,27 (1,18; 1,37) ↑ C<sub>min</sub> 1,63 (1,45; 1,84)</p> <p>Ritonavir ↔ C<sub>max</sub> 0,86 (0,79; 0,93) ↔ AUC 0,97 (0,89; 1,05) ↑ C<sub>min</sub> 1,45 (1,27; 1,64)</p> <p>Emtricitabina ↔ C<sub>max</sub> 0,98 (0,94; 1,02) ↔ AUC 1,00 (0,97; 1,04) ↔ C<sub>min</sub> 1,04 (0,96; 1,12)</p> <p>Tenofovir ↑ C<sub>max</sub> 1,47 (1,37; 1,58) ↔ AUC 1,35 (1,29; 1,42) ↑ C<sub>min</sub> 1,47 (1,38; 1,57)</p> <p>Ledipasvir ↑ C<sub>max</sub> 1,68 (1,54; 1,84) ↑ AUC 1,96 (1,74; 2,21) ↑ C<sub>min</sub> 2,18 (1,91; 2,50)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C<sub>max</sub> 1,01 (0,88; 1,15) ↔ AUC 1,11 (1,02; 1,21)</p> <p>GS-331007 ↔ C<sub>max</sub> 1,17 (1,12; 1,23) ↔ AUC 1,31 (1,25; 1,36) ↑ C<sub>min</sub> 1,42 (1,34; 1,49)</p>	<p>Quando somministrato con tenofovir disoproxil fumarato utilizzato congiuntamente ad atazanavir/ritonavir, Harvoni ha aumentato la concentrazione di tenofovir.</p> <p>La sicurezza di tenofovir disoproxil fumarato in caso di utilizzo di Harvoni con un potenziatore farmacocinetico (ad es. ritonavir o cobicistat) non è stata stabilita.</p> <p>L'associazione deve essere utilizzata con cautela, con un frequente monitoraggio renale, se non sono disponibili alternative (vedere paragrafo 4.4).</p> <p>Anche le concentrazioni di atazanavir sono aumentate ed esiste il rischio di un aumento dei livelli di bilirubina/ittero. Il rischio è ancora maggiore se ribavirina è utilizzata come parte del trattamento anti-HCV.</p>

<b>Medicinale per area terapeutica</b>	<b>Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub><sup>a,b</sup></b>	<b>Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Harvoni</b>
Darunavir potenziato con ritonavir (800 mg/ 100 mg una volta al giorno)/ ledipasvir (90 mg una volta al giorno) <sup>d</sup>	Darunavir ↔ C <sub>max</sub> 1,02 (0,88; 1,19) ↔ AUC 0,96 (0,84; 1,11) ↔ C <sub>min</sub> 0,97 (0,86; 1,10)  Ledipasvir ↑ C <sub>max</sub> 1,45 (1,34; 1,56) ↑ AUC 1,39 (1,28; 1,49) ↑ C <sub>min</sub> 1,39 (1,29; 1,51)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per Harvoni o darunavir (potenziato con ritonavir).  Per l'associazione di tenofovir/emtricitabina + darunavir/ritonavir, vedere in basso.
Darunavir potenziato con ritonavir (800 mg/ 100 mg una volta al giorno)/ sofosbuvir (400 mg una volta al giorno)	Darunavir ↔ C <sub>max</sub> 0,97 (0,94; 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00) ↔ C <sub>min</sub> 0,86 (0,78; 0,96)  Sofosbuvir ↑ C <sub>max</sub> 1,45 (1,10; 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 0,97 (0,90; 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30)	
Darunavir potenziato con ritonavir (800 mg/ 100 mg una volta al giorno) + emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato (200 mg/ 300 mg una volta al giorno/ ledipasvir (90 mg una volta al giorno) <sup>c/</sup> sofosbuvir (400 mg una volta al giorno) <sup>c, d</sup>  Somministrati contemporaneamente <sup>f</sup>	Darunavir ↔ C <sub>max</sub> 1,01 (0,96; 1,06) ↔ AUC 1,04 (0,99; 1,08) ↔ C <sub>min</sub> 1,08 (0,98; 1,20)  Ritonavir ↔ C <sub>max</sub> 1,17 (1,01; 1,35) ↔ AUC 1,25 (1,15; 1,36) ↑ C <sub>min</sub> 1,48 (1,34; 1,63)  Emtricitabina ↔ C <sub>max</sub> 1,02 (0,96; 1,08) ↔ AUC 1,04 (1,00; 1,08) ↔ C <sub>min</sub> 1,03 (0,97; 1,10)  Tenofovir ↑ C <sub>max</sub> 1,64 (1,54; 1,74) ↑ AUC 1,50 (1,42; 1,59) ↑ C <sub>min</sub> 1,59 (1,49; 1,70)  Ledipasvir ↔ C <sub>max</sub> 1,11 (0,99; 1,24) ↔ AUC 1,12 (1,00; 1,25) ↔ C <sub>min</sub> 1,17 (1,04; 1,31)  Sofosbuvir ↓ C <sub>max</sub> 0,63 (0,52; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,65; 0,82)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,10 (1,04; 1,16) ↔ AUC 1,20 (1,16; 1,24) ↔ C <sub>min</sub> 1,26 (1,20; 1,32)	Quando somministrato con darunavir/ritonavir utilizzato congiuntamente a tenofovir disoproxil fumarato, Harvoni ha aumentato la concentrazione di tenofovir.  La sicurezza di tenofovir disoproxil fumarato in caso di utilizzo di Harvoni con un potenziatore farmacocinetico (ad es. ritonavir o cobicistat) non è stata stabilita.  L'associazione deve essere utilizzata con cautela, con un frequente monitoraggio renale, se non sono disponibili alternative (vedere paragrafo 4.4).

<b>Medicinale per area terapeutica</b>	<b>Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub><sup>a,b</sup></b>	<b>Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Harvoni</b>
Lopinavir potenziato con ritonavir + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↑ Lopinavir ↑ Ritonavir  ↔ Emtricitabina ↑ Tenofovir  ↑ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Quando somministrato con lopinavir/ritonavir utilizzato congiuntamente a tenofovir disoproxil fumarato, si prevede che Harvoni aumenti la concentrazione di tenofovir.  La sicurezza di tenofovir disoproxil fumarato in caso di utilizzo di Harvoni con un potenziatore farmacocinetico (ad es. ritonavir o cobicistat) non è stata stabilita.  L'associazione deve essere utilizzata con cautela, con un frequente monitoraggio renale, se non sono disponibili alternative (vedere paragrafo 4.4).
Tipranavir potenziato con ritonavir	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007  (Induzione della P-gp)	Si prevede che la co-somministrazione di Harvoni con tipranavir (potenziato con ritonavir) riduca la concentrazione di ledipasvir, con conseguente riduzione dell'effetto terapeutico di Harvoni. La co-somministrazione non è raccomandata.
<b>ANTIVIRALI ANTI-HIV: INIBITORI DELL'INTEGRASI</b>		
Raltegravir (400 mg due volte al giorno)/ ledipasvir (90 mg una volta al giorno) <sup>d</sup>	Raltegravir ↓ C <sub>max</sub> 0,82 (0,66; 1,02) ↔ AUC 0,85 (0,70; 1,02) ↑ C <sub>min</sub> 1,15 (0,90; 1,46)  Ledipasvir ↔ C <sub>max</sub> 0,92 (0,85; 1,00) ↔ AUC 0,91 (0,84; 1,00) ↔ C <sub>min</sub> 0,89 (0,81; 0,98)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per Harvoni o raltegravir.
Raltegravir (400 mg due volte al giorno)/ sofosbuvir (400 mg una volta al giorno) <sup>d</sup>	Raltegravir ↓ C <sub>max</sub> 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ C <sub>min</sub> 0,95 (0,81; 1,12)  Sofosbuvir ↔ C <sub>max</sub> 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 1,09 (0,99; 1,19) ↔ AUC 1,02 (0,97; 1,08)	

<b>Medicinale per area terapeutica</b>	<b>Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub><sup>a,b</sup></b>	<b>Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Harvoni</b>
Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato (150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg una volta al giorno)/ ledipasvir (90 mg una volta al giorno) <sup>c</sup> / sofosbuvir (400 mg una volta al giorno) <sup>c</sup>	<p>Interazione non studiata.</p> <p><i>Effetto atteso:</i> ↔ Emtricitabina ↑ Tenofovir</p> <p><i>Effetto osservato:</i> Elvitegravir ↔ C<sub>max</sub> 0,88 (0,82; 0,95) ↔ AUC 1,02 (0,95; 1,09) ↑ C<sub>min</sub> 1,36 (1,23; 1,49)</p> <p>Cobicistat ↔ C<sub>max</sub> 1,25 (1,18; 1,32) ↑ AUC 1,59 (1,49; 1,70) ↑ C<sub>min</sub> 4,25 (3,47; 5,22)</p> <p>Ledipasvir ↑ C<sub>max</sub> 1,63 (1,51; 1,75) ↑ AUC 1,78 (1,64; 1,94) ↑ C<sub>min</sub> 1,91 (1,76; 2,08)</p> <p>Sofosbuvir ↑ C<sub>max</sub> 1,33 (1,14; 1,56) ↑ AUC 1,36 (1,21; 1,52)</p> <p>GS-331007 ↑ C<sub>max</sub> 1,33 (1,22; 1,44) ↑ AUC 1,44 (1,41; 1,48) ↑ C<sub>min</sub> 1,53 (1,47; 1,59)</p>	<p>Quando somministrato con elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato, si prevede che Harvoni aumenti la concentrazione di tenofovir.</p> <p>La sicurezza di tenofovir disoproxil fumarato in caso di utilizzo di Harvoni con un potenziatore farmacocinetico (ad es. ritonavir o cobicistat) non è stata stabilita.</p> <p>L'associazione deve essere utilizzata con cautela, con un frequente monitoraggio renale, se non sono disponibili alternative (vedere paragrafo 4.4).</p>
Dolutegravir	<p>Interazione non studiata.</p> <p><i>Effetti attesi:</i> ↔ Dolutegravir ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p>	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
<b>INTEGRATORI VEGETALI</b>		
Iperico	<p>Interazione non studiata.</p> <p><i>Effetto atteso:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p> <p>(Induzione della P-gp)</p>	Harvoni è controindicato con iperico, un potente induttore della P-gp intestinale (vedere paragrafo 4.3).
<b>INIBITORI DELLA HMG-CoA REDUTTASI</b>		
Rosuvastatina <sup>g</sup>	<p>↑ Rosuvastatina</p> <p>(Inibizione dei trasportatori dei farmaci OATP e BCRP)</p>	La co-somministrazione di Harvoni con rosuvastatina può aumentare in misura significativa la concentrazione di rosuvastatina (aumento di diverse volte dell'AUC), con conseguente aumento del rischio di miopatia, rabdomiolisi inclusa. La co-somministrazione di Harvoni con rosuvastatina è controindicata (vedere paragrafo 4.3).



<b>Medicinale per area terapeutica</b>	<b>Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C<sub>max</sub>, C<sub>min</sub><sup>a,b</sup></b>	<b>Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Harvoni</b>
Pravastatina <sup>g</sup>	↑ Pravastatina	La co-somministrazione di Harvoni con pravastatina può aumentare in misura significativa la concentrazione di pravastatina, con conseguente aumento del rischio di miopatia. In questi pazienti è raccomandato un controllo clinico e biochimico e potrebbe essere necessario un aggiustamento della dose (vedere paragrafo 4.4).
Altre statine	<i>Effetto atteso:</i> ↑ Statine	Non possono essere escluse interazioni con altri inibitori della HMG-CoA reduttasi. In caso di co-somministrazione con Harvoni deve essere presa in considerazione una riduzione della dose delle statine e le reazioni avverse delle statine devono essere monitorate con attenzione (vedere paragrafo 4.4).
<b>ANALGESICI NARCOTICI</b>		
Metadone	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↔ Ledipasvir	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per Harvoni o metadone.
Metadone (terapia di mantenimento con metadone [30-130 mg/die])/sofosbuvir (400 mg una volta al giorno) <sup>d</sup>	R-metadone ↔ C <sub>max</sub> 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C <sub>min</sub> 0,94 (0,77; 1,14)  S-metadone ↔ C <sub>max</sub> 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C <sub>min</sub> 0,95 (0,74; 1,22)  Sofosbuvir ↓ C <sub>max</sub> 0,95 (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30 (1,00; 1,69)  GS-331007 ↓ C <sub>max</sub> 0,73 (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04 (0,89; 1,22)	
<b>IMMUNOSOPPRESSIVI</b>		
Ciclosporina <sup>e</sup>	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↑ Ledipasvir ↔ Ciclosporina	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per Harvoni o ciclosporina.
Ciclosporina (dose singola da 600 mg)/sofosbuvir (dose singola da 400 mg) <sup>h</sup>	Ciclosporina ↔ C <sub>max</sub> 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14)  Sofosbuvir ↑ C <sub>max</sub> 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30)  GS-331007 ↓ C <sub>max</sub> 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20)	

Medicinale per area terapeutica	Effetti sui livelli del medicinale. Rapporto medio (intervallo di confidenza al 90%) per AUC, C <sub>max</sub> , C <sub>min</sub> <sup>a,b</sup>	Raccomandazione relativa alla co-somministrazione con Harvoni
Tacrolimus	Interazione non studiata. <i>Effetto atteso:</i> ↔ Ledipasvir	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per Harvoni o tacrolimus.
Tacrolimus (dose singola da 5 mg)/ sofosbuvir (dose singola da 400 mg) <sup>h</sup>	Tacrolimus ↓ C <sub>max</sub> 0,73 (0,59; 0,90) ↑ AUC 1,09 (0,84; 1,40)  Sofosbuvir ↓ C <sub>max</sub> 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57)  GS-331007 ↔ C <sub>max</sub> 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13)	
<b>CONTRACCETTIVI ORALI</b>		
Norgestimato/ etinil estradiolo (norgestimato 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinil estradiolo 0,025 mg)/ ledipasvir (90 mg una volta al giorno) <sup>d</sup>	Norelgestromina ↔ C <sub>max</sub> 1,02 (0,89; 1,16) ↔ AUC 1,03 (0,90; 1,18) ↔ C <sub>min</sub> 1,09 (0,91; 1,31)  Norgestrel ↔ C <sub>max</sub> 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,99 (0,82; 1,20) ↔ C <sub>min</sub> 1,00 (0,81; 1,23)  Etinil estradiolo ↑ C <sub>max</sub> 1,40 (1,18; 1,66) ↔ AUC 1,20 (1,04; 1,39) ↔ C <sub>min</sub> 0,98 (0,79; 1,22)	Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i contraccettivi orali.
Norgestimato/ etinil estradiolo (norgestimato 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinil estradiolo 0,025 mg)/ sofosbuvir (400 mg una volta al giorno) <sup>d</sup>	Norelgestromina ↔ C <sub>max</sub> 1,07 (0,94; 1,22) ↔ AUC 1,06 (0,92; 1,21) ↔ C <sub>min</sub> 1,07 (0,89; 1,28)  Norgestrel ↔ C <sub>max</sub> 1,18 (0,99; 1,41) ↑ AUC 1,19 (0,98; 1,45) ↑ C <sub>min</sub> 1,23 (1,00; 1,51)  Etinil estradiolo ↔ C <sub>max</sub> 1,15 (0,97; 1,36) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,26) ↔ C <sub>min</sub> 0,99 (0,80; 1,23)	

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

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

c. Somministrato come Harvoni.

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

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

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

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

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

## 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

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

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

### Gravidanza

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

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

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

### Allattamento

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

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

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

### Fertilità

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

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

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

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

## 4.8 Effetti indesiderati

### Riassunto del profilo di sicurezza

La valutazione della sicurezza di ledipasvir/sofosbuvir si basa sui dati raggruppati di tre studi clinici di fase 3 (ION-3, ION-1 e ION-2) nei quali sono stati inclusi 215, 539 e 326 pazienti che hanno ricevuto ledipasvir/sofosbuvir rispettivamente per 8, 12 e 24 settimane e 216, 328 e 328 pazienti che hanno ricevuto una terapia di associazione con ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina rispettivamente per 8, 12 e 24 settimane. In questi studi non era incluso un gruppo di controllo che non riceveva ledipasvir/sofosbuvir. Altri dati includono un confronto in doppio cieco della sicurezza di ledipasvir/sofosbuvir (12 settimane) e placebo in 155 pazienti cirrotici (vedere paragrafo 5.1).

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

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

Le seguenti reazioni avverse al farmaco sono state riscontrate con Harvoni (Tabella 5). Le reazioni avverse sono elencate di seguito per sistemi e organi e in base alla frequenza. Le frequenze sono definite come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ) o molto raro ( $< 1/10.000$ ).

**Tabella 5: Reazioni avverse al farmaco riscontrate con Harvoni**

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

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

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

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

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

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Harvoni nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### Descrizione di reazioni avverse selezionate

##### *Aritmie cardiache*

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

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

#### **4.9 Sovradosaggio**

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

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

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antivirali ad azione diretta, codice ATC: J05AX65

#### Meccanismo d'azione

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

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

#### Attività antivirale

I valori di EC<sub>50</sub> di ledipasvir e sofosbuvir nei confronti di repliconi interi o chimerici codificanti sequenze NS5A e NS5B di isolati clinici sono riportati in dettaglio nella Tabella 6. La presenza di un 40% di siero umano non ha avuto alcun effetto sull'attività anti-HCV di sofosbuvir, ma ha ridotto di 12 volte l'attività anti-HCV di ledipasvir nei confronti di repliconi HCV di genotipo 1a.

**Tabella 6: Attività di ledipasvir e sofosbuvir nei confronti di repliconi chimerici**

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

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

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

## Resistenza

### In colture cellulari

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

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

### In studi clinici – Genotipo 1

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

Varianti dell'NS5A associate a resistenza (*resistance-associated variants*, RAV) sono state osservate in isolati post-basale di 29/37 pazienti (22/29 con genotipo 1a e 7/8 con genotipo 1b) che non hanno ottenuto una risposta virologica sostenuta (*sustained virologic response*, SVR). Dei 29 pazienti con genotipo 1a idonei all'analisi della resistenza, 22/29 (76%) presentavano una o più RAV dell'NS5A alle posizioni K24, M28, Q30, L31, S38 e Y93 al momento del fallimento virologico, mentre nei rimanenti 7/29 pazienti non è stata riscontrata alcuna RAV dell'NS5A al momento del fallimento virologico. Le varianti più comuni sono state Q30R, Y93H e L31M. Degli 8 pazienti con genotipo 1b idonei all'analisi della resistenza, 7/8 (88%) presentavano una o più RAV dell'NS5A alle posizioni L31 e Y93 al momento del fallimento virologico, mentre in 1/8 pazienti non è stata riscontrata alcuna RAV dell'NS5A al momento del fallimento virologico. La variante più comune è stata Y93H. Tra gli 8 pazienti che non presentavano alcuna RAV dell'NS5A al momento del fallimento virologico, 7 pazienti ricevevano 8 settimane di trattamento (n = 3 con ledipasvir/sofosbuvir; n = 4 con

ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina) e 1 paziente riceveva ledipasvir/sofosbuvir per 12 settimane. Nelle analisi di fenotipo, gli isolati post-basale dei pazienti che presentavano RAV dell'NS5A al momento del fallimento virologico mostravano una suscettibilità ridotta da 20 fino ad almeno 243 volte (la dose più elevata testata) a ledipasvir. La mutagenesi sito-specifica della sostituzione Y93H in entrambi i genotipi 1a e 1b e le sostituzioni Q30R e L31M nel genotipo 1a hanno conferito una suscettibilità notevolmente ridotta a ledipasvir (variazione di EC<sub>50</sub> compresa tra 544 e 1.677 volte).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

##### *Genotipo 1*

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Resistenza crociata

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

#### Efficacia e sicurezza clinica

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



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

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

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

**Tabella 7: Caratteristiche demografiche e basali dello studio ION-3**

Distribuzione dei pazienti	LDV/SOF 8 settimane (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 settimane (n = 216)	LDV/SOF 12 settimane (n = 216)	TOTALE (n = 647)
Età (anni): mediana (intervallo)	53 (22-75)	51 (21-71)	53 (20-71)	52 (20-75)
Sesso maschile	60% (130)	54% (117)	59% (128)	58% (375)
Etnia: nera/afroamericana	21% (45)	17% (36)	19% (42)	19% (123)
bianca	76% (164)	81% (176)	77% (167)	78% (507)
Genotipo 1a	80% (171)	80% (172)	80% (172)	80% (515) <sup>a</sup>
Genotipo IL28 CC	26% (56)	28% (60)	26% (56)	27% (172)
<i>Punteggio Metavir determinato con FibroTest<sup>b</sup></i>				
F0-F1	33% (72)	38% (81)	33% (72)	35% (225)
F2	30% (65)	28% (61)	30% (65)	30% (191)
F3-F4	36% (77)	33% (71)	37% (79)	35% (227)
Non interpretabile	< 1% (1)	1% (3)	0% (0)	< 1% (4)

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

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

**Tabella 8: Percentuali di risposta nello studio ION-3**

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

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

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

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

**Tabella 9: Percentuali di recidiva in base alle caratteristiche basali nello studio ION-3, popolazione con fallimento virologico\***

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

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

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

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

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

**Tabella 10: Caratteristiche demografiche e basali dello studio ION-1**

<b>Distribuzione dei pazienti</b>	<b>LDV/SOF 12 settimane (n = 214)</b>	<b>LDV/SOF+ RBV 12 settimane (n = 217)</b>	<b>LDV/SOF 24 settimane (n = 217)</b>	<b>LDV/SOF+ RBV 24 settimane (n = 217)</b>	<b>TOTALE (n = 865)</b>
Età (anni): mediana (intervallo)	52 (18-75)	52 (18-78)	53 (22-80)	53 (24-77)	52 (18-80)
Sesso maschile	59% (127)	59% (128)	64% (139)	55% (119)	59% (513)
Etnia: nera/afroamericana	11% (24)	12% (26)	15% (32)	12% (26)	12% (108)
bianca	87% (187)	87% (188)	82% (177)	84% (183)	85% (735)
Genotipo 1a <sup>a</sup>	68% (145)	68% (148)	67% (146)	66% (143)	67% (582)
Genotipo IL28 CC	26% (55)	35% (76)	24% (52)	34% (73)	30% (256)
<i>Punteggio Metavir determinato con FibroTest<sup>b</sup></i>					
F0-F1	27% (57)	26% (56)	29% (62)	30% (66)	28% (241)
F2	26% (56)	25% (55)	22% (47)	28% (60)	25% (218)
F3-F4	47% (100)	48% (104)	49% (107)	42% (91)	46% (402)
Non interpretabile	< 1% (1)	1% (2)	< 1% (1)	0% (0)	< 1% (4)

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

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

**Tabella 11: Percentuali di risposta nello studio ION-1**

	<b>LDV/SOF 12 settimane (n = 214)</b>	<b>LDV/SOF + RBV 12 settimane (n = 217)</b>	<b>LDV/SOF 24 settimane (n = 217)</b>	<b>LDV/SOF + RBV 24 settimane (n = 217)</b>
SVR	99% (210/213)	97% (211/217)	98% (213/217)	99% (215/217)
<i>Risultati nei pazienti senza SVR</i>				
Fallimento virologico durante il trattamento	0/213 <sup>a</sup>	0/217	< 1% (1/217)	0/216
Recidiva <sup>b</sup>	< 1% (1/212)	0/217	< 1% (1/215)	0/216
Altro <sup>c</sup>	< 1% (2/213)	3% (6/217)	< 1% (2/217)	< 1% (2/217)
<i>Percentuali di SVR per sottogruppi selezionati</i>				
<i>Genotipo</i>				
Genotipo 1a	98% (142/145)	97% (143/148)	99% (144/146)	99% (141/143)
Genotipo 1b	100% (67/67)	99% (67/68)	97% (67/69)	100% (72/72)
<i>Cirrosi<sup>d</sup></i>				
No	99% (176/177)	97% (177/183)	98% (181/184)	99% (178/180)
Sì	94% (32/34)	100% (33/33)	97% (32/33)	100% (36/36)

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

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

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

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

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

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

**Tabella 12: Caratteristiche demografiche e basali dello studio ION-2**

<b>Distribuzione dei pazienti</b>	<b>LDV/SOF 12 settimane (n = 109)</b>	<b>LDV/SOF+ RBV 12 settimane (n = 111)</b>	<b>LDV/SOF 24 settimane (n = 109)</b>	<b>LDV/SOF+ RBV 24 settimane (n = 111)</b>	<b>TOTALE (n = 440)</b>
Età (anni): mediana (intervallo)	56 (24-67)	57 (27-75)	56 (25-68)	55 (28-70)	56 (24-75)
Sesso maschile	68% (74)	64% (71)	68% (74)	61% (68)	65% (287)
Etnia: nera/afroamericana	22% (24)	14% (16)	16% (17)	18% (20)	18% (77)
bianca	77% (84)	85% (94)	83% (91)	80% (89)	81% (358)
Genotipo 1a	79% (86)	79% (88)	78% (85)	79% (88)	79% (347)
<i>Precedente terapia anti-HCV</i>					
PEG-IFN+RBV	39% (43)	42% (47)	53% (58)	53% (59)	47% (207) <sup>a</sup>
Inibitore della proteasi dell'HCV+ PEG-IFN+RBV	61% (66)	58% (64)	46% (50)	46% (51)	53% (231) <sup>a</sup>
Genotipo IL28B CC	9% (10)	10% (11)	14% (16)	16% (18)	13% (55)
<i>Punteggio Metavir determinato mediante FibroTest<sup>b</sup></i>					
F0-F1	14% (15)	10% (11)	12% (13)	16% (18)	13% (57)
F2	28% (31)	26% (29)	28% (31)	30% (33)	28% (124)
F3-F4	58% (63)	64% (71)	58% (63)	54% (60)	58% (257)
Non interpretabile	0% (0)	0% (0)	2% (2)	0% (0)	< 1% (2)

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

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

**Tabella 13: Percentuali di risposta nello studio ION-2**

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

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

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

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

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

La Tabella 14 presenta le percentuali di recidiva con regimi di 12 settimane (con o senza ribavirina) per sottogruppi selezionati (vedere anche il paragrafo precedente "Effetto delle varianti HCV associate a resistenza al basale sull'esito del trattamento"). Nei pazienti non cirrotici si sono verificate recidive solo in presenza di RAV dell'NS5A al basale e durante la terapia con ledipasvir/sofosbuvir senza ribavirina. Nei pazienti cirrotici si sono verificate recidive con entrambi i regimi e in assenza e presenza di RAV dell'NS5A al basale.

**Tabella 14: Percentuali di recidiva per sottogruppi selezionati nello studio ION-2**

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

a. Questi 4 pazienti non cirrotici che hanno presentato recidive avevano tutti polimorfismi dell'NS5A associati a resistenza al basale.

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

c. L'analisi (tramite sequenziamento massivo) includeva i polimorfismi dell'NS5A associati a resistenza che conferivano una variazione > 2,5 volte della EC<sub>50</sub> (K24G/N/R, M28A/G/T, Q30E/G/H/L/K/R/T, L311/F/M/V, P32L, S38F, H58D, A92K/T e Y93C/F/H/N/S per il genotipo 1a e L311/F/M/V, P32L, P58D, A92K e Y93C/H/N/S per l'infezione da HCV di genotipo 1b).

d. 3/3 di questi pazienti erano affetti da cirrosi.

e. 0/4 di questi pazienti erano affetti da cirrosi.

f. Un paziente che ha raggiunto un carico virale < LLOQ alla fine del trattamento non aveva dati su NS5A al basale ed è stato escluso dall'analisi.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Tabella 15: Percentuali di risposta nello studio ION-4.**

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

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

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

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

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

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

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

SOLAR-1 e SOLAR-2 sono due studi clinici in aperto che hanno valutato 12 e 24 settimane di trattamento con ledipasvir/sofosbuvir in associazione con ribavirina in soggetti infetti da HCV di genotipo 1 e 4 che sono stati sottoposti a trapianto epatico e/o affetti da epatopatia scompensata. I due studi presentavano un disegno dello studio identico. I soggetti sono stati arruolati in uno dei sette gruppi in base allo stato del trapianto di fegato e alla gravità della compromissione epatica (vedere Tabella 16). I soggetti con un punteggio CPT >12 sono stati esclusi. All'interno di ogni gruppo, i soggetti sono stati randomizzati in un rapporto 1:1 per ricevere ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina per 12 o 24 settimane.

Le caratteristiche demografiche e basali sono state bilanciate tra i gruppi di trattamento. L'età mediana dei 670 soggetti trattati era di 59 anni (intervallo da 21 a 81 anni); il 77% dei soggetti erano maschi; il 91% erano caucasici; l'indice di massa corporea medio era di 28 kg/m<sup>2</sup> (intervallo da 18 a 49 kg/m<sup>2</sup>); il 94% e il 6% dei soggetti avevano rispettivamente un'infezione da HCV di genotipo 1 e 4; il 78% dei soggetti non avevano risposto a una precedente terapia per l'HCV. Tra i soggetti con cirrosi scompensata (in fase pre- o post-trapianto), il 64% e il 36% rientravano rispettivamente nelle classi B e C secondo CPT allo screening, il 24% presentava un punteggio MELD (*Model for End Stage Liver Disease*) al basale superiore a 15.

**Tabella 16: Tassi di risposta combinati (SVR12) negli studi SOLAR-1 e SOLAR-2**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Per le infezioni da genotipo 2, 4, 5 e 6, la terapia consisteva in ledipasvir/sofosbuvir senza ribavirina, somministrato per 12 settimane (Tabella 17). Per l'infezione da genotipo 3, ledipasvir/sofosbuvir è stato somministrato con o senza ribavirina, sempre per 12 settimane (Tabella 18).

**Tabella 17: Percentuali di risposta (SVR12) con ledipasvir/sofosbuvir per 12 settimane in pazienti con infezione da HCV di genotipo 2, 4, 5 e 6**

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

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

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

**Tabella 18: Percentuali di risposta (SVR12) in pazienti con infezione da genotipo 3 (ELECTRON-2)**

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

NS: non studiata.

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

### Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con ledipasvir/sofosbuvir in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'epatite C cronica (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

### Assorbimento

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

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

### Effetti dell'assunzione di cibo

Rispetto all'assunzione a digiuno, la somministrazione di una dose singola di ledipasvir/sofosbuvir con un pasto a contenuto lipidico moderato o elevato ha aumentato l'AUC<sub>0-inf</sub> di sofosbuvir di circa 2 volte, ma non ha influenzato significativamente la C<sub>max</sub> di sofosbuvir. L'esposizione a GS-331007 e a



ledipasvir non è risultata modificata in presenza di un pasto dell'uno o dell'altro tipo. Harvoni può essere somministrato indipendentemente dall'assunzione di cibo.

#### Distribuzione

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

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

#### Biotrasformazione

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

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

#### Eliminazione

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

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

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

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

Alle concentrazioni cliniche, ledipasvir non è un inibitore dei trasportatori epatici come OATP 1B1 o 1B3, BSEP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, del trasportatore di estrusione multifarmaco e tossine

(MATE) 1, della proteina di resistenza multipla ai farmaci (MRP) 2 o MRP4. Sofosbuvir e GS-331007 non sono inibitori dei trasportatori dei farmaci P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 e GS-331007 non è un inibitore di OAT1, OCT2 e MATE1.

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

#### Proprietà farmacocinetiche in popolazioni particolari

##### *Etnia e sesso*

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

##### *Anziani*

L'analisi farmacocinetica di popolazione in pazienti con infezione da HCV ha evidenziato che, nella fascia d'età analizzata (18-80 anni), l'età non ha avuto alcun effetto clinicamente rilevante sull'esposizione a ledipasvir, sofosbuvir o GS-331007. Gli studi clinici condotti con ledipasvir/sofosbuvir hanno incluso 235 pazienti (l'8,6% del numero totale di pazienti) di età pari o superiore a 65 anni.

##### *Compromissione renale*

La farmacocinetica di ledipasvir è stata studiata con una dose singola da 90 mg di ledipasvir in pazienti HCV negativi con compromissione renale severa (eGFR < 30 mL/min secondo Cockcroft-Gault, CrCl mediana [intervallo] 22 [17-29] mL/min). Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nella farmacocinetica di ledipasvir tra soggetti sani e pazienti con compromissione renale severa.

La farmacocinetica di sofosbuvir è stata studiata in pazienti HCV negativi con compromissione renale lieve (eGFR ≥ 50 e < 80 mL/min/1,73m<sup>2</sup>), moderata (eGFR ≥ 30 e < 50 mL/min/1,73m<sup>2</sup>) e severa (eGFR < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) e in pazienti con ESRD e necessità di emodialisi dopo una dose singola da 400 mg di sofosbuvir. In confronto ai pazienti con funzione renale normale (eGFR > 80 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>), l'AUC<sub>0-inf</sub> di sofosbuvir è stata superiore del 61%, 107% e 171%, rispettivamente in caso di compromissione renale lieve, moderata e severa, mentre l'AUC<sub>0-inf</sub> di GS-331007 è stata superiore del 55%, 88% e 451%. Nei pazienti con ESRD, in confronto ai pazienti con funzione renale normale, l'AUC<sub>0-inf</sub> di sofosbuvir è stata superiore del 28% quando sofosbuvir è stato somministrato 1 ora prima dell'emodialisi e superiore del 60% quando sofosbuvir è stato somministrato 1 ora dopo l'emodialisi. L'AUC<sub>0-inf</sub> di GS-331007 nei pazienti con ESRD ai quali è stato somministrato sofosbuvir 1 ora prima o 1 ora dopo l'emodialisi è stata superiore di almeno 10 volte e 20 volte rispettivamente. GS-331007 viene rimosso con successo tramite emodialisi, con un coefficiente di estrazione di circa il 53%. Dopo una dose singola da 400 mg di sofosbuvir, un'emodialisi della durata di 4 ore ha rimosso il 18% della dose somministrata di sofosbuvir. La sicurezza e l'efficacia di sofosbuvir non sono state determinate nei pazienti con compromissione renale severa o ESRD.

##### *Compromissione epatica*

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

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

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

#### *Peso corporeo*

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

#### *Popolazione pediatrica*

La farmacocinetica di ledipasvir, sofosbuvir e GS-331007 nei pazienti pediatrici non è stata stabilita (vedere paragrafo 4.2).

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

#### Ledipasvir

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

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

Ledipasvir non è risultato cancerogeno nello studio di 6 mesi su topi transgenici rasH2 a esposizioni fino a 26 volte superiori rispetto all'esposizione nell'uomo. Uno studio sulla cancerogenicità nel ratto è ancora in corso.

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

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

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

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

#### Sofosbuvir

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

cardiaci in studi di tossicità cronica a esposizioni superiori di 5 volte (ratto) e 16 volte (cane) rispetto all'esposizione clinica. Non sono stati osservati referti epatici e cardiaci negli studi di carcinogenesi della durata di 2 anni a esposizioni superiori di 17 volte (topo) e 9 volte (ratto) rispetto all'esposizione clinica.

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

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

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

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

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Nucleo della compressa

Copovidone

Lattosio monoidrato

Cellulosa microcristallina

Croscarmellosa sodica

Silice anidra colloidale

Magnesio stearato

#### Film di rivestimento

Polivinil alcool

Biossido di titanio

Macrogol 3350

Talco

Lacca alluminio giallo tramonto FCF (E110)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

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

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

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

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

Sono disponibili le seguenti confezioni: scatole esterne contenenti 1 flacone da 28 compresse rivestite con film e scatole esterne contenenti 84 (3 flaconi da 28) compresse rivestite con film.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

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

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

Gilead Sciences International Ltd.  
Cambridge  
CB21 6GT  
Regno Unito

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

EU/1/14/958/001

EU/1/14/958/002

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

Data della prima autorizzazione: 17 novembre 2014

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

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

## **ALLEGATO II**

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

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

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

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

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

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

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

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

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

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

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

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

- **Obbligo di condurre attività post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

<b>Descrizione</b>	<b>Tempistica</b>
Al fine di valutare la ricorrenza di carcinoma epatocellulare associato all'assunzione di Harvoni, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre e presentare i risultati di uno studio prospettico sulla sicurezza utilizzando dati derivanti da un gruppo ben definito di pazienti, in base ad un protocollo concordato. Il protocollo finale dovrà essere presentato entro il:	secondo trimestre del 2021

Agenzia Italiana del Farmaco



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

Agenzia Italiana del Farmaco