



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-06058962-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el Expediente EX-2020-06058962-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GADOR SA solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada HARVONI / SOFOSBUVIR – LEDIPASVIR, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / SOFOSBUVIR 400 mg - LEDIPASVIR 90 mg; aprobada por Certificado N° 58.113.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que por Disposición A.N.M.A.T. N° 680/13 se adoptó el SISTEMA DE GESTION ELECTRONICA CON FIRMA DIGITAL para el trámite de SOLICITUD DE INSCRIPCION EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM) encuadrada en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993) para ingredientes activos (IFA'S) de origen sintético y semisintético, otorgándose certificados firmados digitalmente.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma GADOR SA propietaria de la Especialidad Medicinal denominada HARVONI / SOFOSBUVIR – LEDIPASVIR, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / SOFOSBUVIR 400 mg - LEDIPASVIR 90 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-24553603-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-24553954-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 58.113, consignando lo autorizado por el/los artículo/s precedente/s, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

Expediente EX-2020-06058962-APN-DGA#ANMAT

Js

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa  
Date: 2020.04.24 09:14:18 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRÓNICA - GDE  
Date: 2020.04.24 09:15:48 -03:00

## INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

**HARVONI®**

**LEDIPASVIR 90 mg- SOFOSBUVIR 400 mg**

Venta bajo receta archivada  
recubiertos

Comprimidos

### **COMPOSICIÓN**

Cada comprimido recubierto contiene:

Ledipasvir	90 mg
Sofosbuvir	400 mg

Excipientes: Copovidona, Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado\*, Dióxido de titanio\*, Polietilenglicol 3350\*, Talco\*, Colorante FD&C Amarillo N°6\*  
c.s

*\*Se refiere a los componentes del Opadry II anaranjado 85F13912.*

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

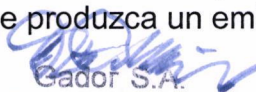
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta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


**¿Cuál es la información más importante que debo conocer sobre HARVONI®?**

### **Embarazo y anticoncepción**

No se conocen los efectos de HARVONI® durante el embarazo. Si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Se debe evitar el embarazo si se toma HARVONI® junto con ribavirina. Ribavirina puede ser muy perjudicial para el feto. Por tanto, usted y su pareja deben tomar precauciones especiales en la actividad sexual si existe alguna posibilidad de que se produzca un embarazo.

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
IF-2020-07358992-APN-DGA#ANMAT  
Gador S.A.  
Rosaha M. Hilal  
Co-Directora Técnica 49  
Mat. N° 14.086  
Página 154 de 252

- Usted o su pareja deben usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con HARVONI® junto con ribavirina y durante algún tiempo después del mismo. Es muy importante que lea muy detenidamente la sección "Embarazo" del prospecto de ribavirina. Pregunte a su médico qué método anticonceptivo eficaz es adecuado para usted.
- Si usted o su pareja se queda embarazada durante el tratamiento con HARVONI® y ribavirina o en los meses posteriores, se debe poner en contacto con su médico inmediatamente.

### Lactancia

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

### Conducción y uso de máquinas

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

### HARVONI® contiene lactosa

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

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

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

### ¿Qué es HARVONI®?

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


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


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

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

### ¿Quiénes no deben tomar HARVONI®?

#### No tome HARVONI®

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
IF-2020-07358992-APN-DGA#ANMAT  
Gador S.A.  
Rosana M. Hilal 50  
Co-Directora Técnica  
Página 155 de 252 Mat. N° 14.086

- **Si es alérgico** a ledipasvir, sofosbuvir o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6 de este prospecto).  
→ Si este es su caso, **no tome HARVONI® e informe a su médico inmediatamente.**
- **Si está tomando actualmente alguno de los siguientes medicamentos:**
  - **rifampicina y rifabutina** (antibióticos utilizados para tratar infecciones, incluida la tuberculosis).
  - **hierba de San Juan** (medicamento a base de plantas utilizado para tratar la depresión).
  - **carbamazepina, fenobarbital y fenitoína** (medicamentos utilizados para tratar la epilepsia y prevenir crisis).
  - **rosuvastatina** (un medicamento utilizado para tratar los niveles altos de colesterol).

### Niños y adolescentes

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

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

#### Advertencias y precauciones

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

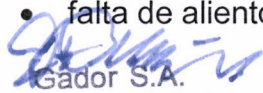
- **otros problemas hepáticos** aparte de la hepatitis C, por ejemplo
  - **si está a la espera de un trasplante hepático.**
  - **si padece o ha padecido con anterioridad una infección causada por el virus de la hepatitis B**, ya que tal vez su médico quiera controlarle más estrechamente;
- **problemas renales o si usted está en tratamiento de diálisis**, ya que HARVONI® no se ha estudiado por completo en los pacientes con problemas renales graves;
- **tratamiento en curso por infección por el VIH**, ya que tal vez su médico quiera controlarle más estrechamente.


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

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

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

- falta de aliento

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

IF-2020-07358992-APN-DGA#ANMAT  
  
Gador S.A.  
Rosana M. Hilal  
Co-Directora Técnica  
Página 156 de 252, N° 14.086

- sensación de mareo
- palpitaciones
- desvanecimientos

### **Análisis de sangre**

Su médico le realizará análisis de sangre antes, durante y después del tratamiento con HARVONI®. Esto es para que:

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

### **Toma de HARVONI® con otros medicamentos**

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

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

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

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

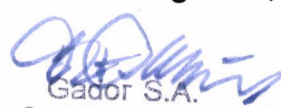
### **Algunos medicamentos no se deben tomar con HARVONI®.**

- **No tome ningún otro medicamento que contenga sofosbuvir, uno de los principios activos de HARVONI®.**
- **No tome ninguno de estos medicamentos con HARVONI®:**
  - **rifapentina** (antibiótico utilizado para tratar infecciones, incluida la tuberculosis).
  - **oxcarbazepina** (medicamento utilizado para tratar la epilepsia y prevenir crisis).
  - **simeprevir** (un medicamento utilizado para tratar la infección de hepatitis C).
  - **tipranavir** (utilizado para tratar la infección por el VIH).

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

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

- **amiodarona**, utilizada para tratar el ritmo cardíaco irregular;
- **tenofovir disoproxil fumarato** o cualquier medicamento que contenga tenofovir disoproxil fumarato, utilizado para tratar la infección por el VIH;
- **digoxina**, utilizada para tratar problemas cardíacos;
- **dabigatrán**, utilizado para fluidificar la sangre;

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

IF-2020-07358992-APN-DGA#ANMAT  
Gador S.A.  
Rosana M. Hilal  
Co-Directora Técnica  
Mat. N° 14.088  
52  
Página 157 de 232

- **estatinas**, utilizadas para tratar los niveles altos de colesterol. Tomar HARVONI® con cualquiera de estos medicamentos puede impedir que actúen correctamente o empeorar sus posibles efectos adversos. Su médico puede tener que darle un medicamento distinto o ajustar la dosis del que está tomando.
- **Pida consejo a un médico o farmacéutico** si toma medicamentos utilizados para tratar **las úlceras de estómago, los ardores o el reflujo ácido**. Entre ellos figuran:
  - antiácidos (como el hidróxido de aluminio/hidróxido de magnesio o el carbonato de calcio). Estos medicamentos se deben tomar al menos 4 horas antes o 4 horas después de HARVONI®.
  - inhibidores de la bomba de protones (como el omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol y esomeprazol). Estos medicamentos se deben tomar al mismo tiempo de HARVONI®. No tome inhibidores de la bomba de protones antes que HARVONI®. Su médico puede darle un medicamento distinto o ajustar la dosis del que está tomando.
  - antagonistas de los receptores H<sub>2</sub> (como la famotidina, cimetidina, nizatidina o ranitidina). Su médico puede darle un medicamento distinto o ajustar la dosis del que está tomando.

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

### ¿Cómo debo tomar HARVONI®?

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

#### Dosis recomendada

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

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

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

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

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

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

**Si toma más HARVONI® del que debe**

Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

IF-2020-07358992-APN-DGA#ANMAT  
Gador S.A.  
Rosana M. Hilal  
Co-Directora Técnica  
Página 158 de 250  
14.086

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

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

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

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

**Optativamente, otros centros de Intoxicaciones”.**

### **Si olvidó tomar HARVONI®**

Es importante que no omita ninguna dosis de este medicamento.

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

- **Si se da cuenta en el plazo de 18 horas** desde el momento en que toma HARVONI® habitualmente, debe tomar el comprimido lo antes posible. A continuación, tome la siguiente dosis a la hora habitual.
- **Si han pasado 18 horas o más** desde el momento en que toma HARVONI® habitualmente, espere y tome la siguiente dosis a la hora habitual. No tome una dosis doble (dos dosis en un corto intervalo de tiempo).

### **No interrumpa el tratamiento con HARVONI®**

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

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

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


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

**No tome ningún otro medicamento que contenga sofosbuvir, uno de los principios activos de HARVONI®.** No tome los medicamentos mencionados en la sección “¿Qué debo informar a mi médico antes de tomar HARVONI®?”


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

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

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

  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

IF-2020-07358992-APNDSA#ANMAT

  
Rosana M. Hilal  
Co-Directora Técnica  
Mat. N° 14.086



## **Efectos adversos muy frecuentes**

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

- dolor de cabeza
- cansancio

## **Efectos adversos frecuentes**

*(pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)*

- erupción cutánea

## **Otros efectos que pueden ser observados durante el tratamiento con Harvoni**

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

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

## **Comunicación de efectos adversos**

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

**“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de ANMAT:**

**<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”**

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

## **Conservación de HARVONI®**

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

No utilice este medicamento si el envase está dañado.

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


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

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

## **Información general sobre HARVONI®**

Los comprimidos recubiertos con película son comprimidos de color anaranjado y forma de rombo, con "GSI" grabado por un lado y "7985" por el otro.

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Rosana M. Hilal 55  
Co-Directora DGCA ANMAT  
Mat. N° 14.086

IF-2020-07358992-APN-DGA#ANMAT

Cada frasco contiene un desecante de gel de sílice (producto secante) que se debe guardar en el frasco para ayudar a proteger los comprimidos. El desecante de gel de sílice está envasado en un sobre o depósito aparte y no se debe tragar.

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

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

**Principios activos:** ledipasvir y sofosbuvir.

**Excipientes:**

Núcleo del comprimido:

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

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

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

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

AR-DEC19-EU-NOV19

---

**“MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”**

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

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

Representado, Comercializado y Distribuido por Gador S.A., Darwin 429, C1414CUI, C.A.B.A. Tel.: 4858-9000.

Director Técnico: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Licenciado en Ciencias Farmacéuticas..

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 58.113

Fecha de última revisión: \_\_/\_\_/\_\_



Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713



IF-2020-07358992-APN-DCA#ANMAT  
Gador S.A.

Rosana M. Hilal  
Co-Directora Técnica 56  
Mat. N° 14.086

Página 162 de 252



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-06058962 INF PAC

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.04.07 14:45:11 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.04.07 14:44:27 -03:00

## PROYECTO DE PROSPECTO

HARVONI®

LEDIPASVIR 90 mg- SOFOSBUVIR 400 mg

Venta bajo receta archivada

Comprimidos recubiertos

### COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Ledipasvir	90 mg
Sofosbuvir	400 mg

Excipientes: Copovidona, Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina, Croscarmelosa sódica, Dióxido de silicio coloidal, Estearato de magnesio, Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado\*, Dióxido de titanio\*, Polietilenglicol 3350\*, Talco\*, Colorante FD&C Amarillo N°6\*  
c.s.

\* Se refiere a los componentes del Opadry II anaranjado 85F13912.

Excipientes con efecto conocido:

HARVONI® contiene lactosa monohidrato y Colorante *FD&C amarillo N°6*.

### 1. ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: antiviral de acción directa, código ATC: J05AP51

### 2. INDICACIONES Y USO

HARVONI® está indicado para el tratamiento de la hepatitis C crónica (HCC) en adultos y en adolescentes entre 12 y 18 años de edad.


Para consultar la actividad específica frente al genotipo del virus de la hepatitis C (VHC), ver secciones 7.1, 3.2.1., 3.2.3. y 8.

### 3. CARACTERÍSTICAS/PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

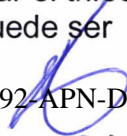
#### 3.1 DESCRIPCIÓN

Los comprimidos de HARVONI® son comprimidos de asociación en dosis fijas, que contienen ledipasvir y sofosbuvir. Ledipasvir es un inhibidor del VHC que actúa sobre la proteína NS5A de dicho virus, que es esencial tanto para la replicación del ARN, como para el ensamblaje de los viriones del VHC.

Sofosbuvir es un inhibidor pangentópico de la polimerasa de ARN dependiente del ARN NS5B del VHC, que es esencial para la replicación viral. Sofosbuvir es un profármaco nucleotídico que sufre metabolismo intracelular para formar el trifosfato análogo de la uridina farmacológicamente activo (GS-461203), que puede ser

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

IF-2020-07358992-APN-DGA#ANMAT

  
Gador S.A.  
Rosana M. Hilal  
Co-Directora Técnica  
Mat. N° 14.086

incorporado al ARN del VHC por la polimerasa NS5B y actúa como terminador de cadena.

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

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

### 3.2 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

#### 3.2.1 Mecanismo de acción

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


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

#### 3.2.2 Farmacocinética

##### Absorción

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

Según los análisis farmacocinéticos poblacionales en pacientes infectados por el VHC, las medias geométricas del AUC<sub>0-24</sub> de ledipasvir (n = 2.113), sofosbuvir (n = 1.542) y GS-331007 (n = 2.113) en situación de equilibrio fueron de 7.290, 1.320 y 12.000 ng•h/ml, respectivamente. Las C<sub>max</sub> de ledipasvir, sofosbuvir y GS-331007 en situación de equilibrio fueron de 323, 618 y 707 ng/ml, respectivamente. El AUC<sub>0-24</sub> y la C<sub>max</sub> de sofosbuvir y GS-331007 fueron similares en los sujetos adultos sanos y en los pacientes con infección por el VHC. En comparación con los sujetos sanos (n = 191), el AUC<sub>0-24</sub> y la C<sub>max</sub> de ledipasvir fueron un 24 % y un 32 % más bajas, respectivamente, en los pacientes infectados por el VHC. El AUC de ledipasvir es proporcional a la dosis a lo largo del intervalo

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

IF-2020-07358992-APN-DGA#ANMAT  
Gador S.A.  
Rosana M. Hilal  
Co-Directora Técnica  
Mat. N° 14.086

posológico comprendido entre 3 y 100 mg. Las AUC de sofosbuvir y GS-331007 son casi proporcionales a la dosis a lo largo del intervalo posológico comprendido entre 200 mg y 400 mg.

#### Efectos de los alimentos

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

#### Distribución

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

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


#### Biotransformación

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

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

#### Eliminación

Tras una dosis única por vía oral de 90 mg de [<sup>14</sup>C]-ledipasvir, la recuperación total media de la radioactividad [<sup>14</sup>C] en las heces y en la orina fue del 87 %, con la mayoría de la dosis radioactiva recuperada en las heces (el 86 %). El ledipasvir inalterado excretado con las heces representó una media del 70 % de la dosis administrada y el metabolito oxidativo M19 representó un 2,2 % de la dosis. Estos

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

IF-2020-07358992-APN-DGA#ANMAT  
Gador S.A.  
Rosana M. Hilal  
Co-Directora Técnica  
Página 142 de 252  
Mat. N° 14.086

datos sugieren que la excreción biliar de ledipasvir inalterado es una vía de eliminación principal y que la excreción renal es una vía de escasa importancia (aproximadamente un 1 %). La mediana de la semivida terminal de ledipasvir en voluntarios sanos tras la administración de ledipasvir/sofosbuvir en ayunas fue de 47 horas.

Tras una dosis única por vía oral de 400 mg de [<sup>14</sup>C]-sofosbuvir, la recuperación total media de la dosis fue superior al 92 %, con una recuperación de aproximadamente el 80 %, el 14 % y el 2,5 % en orina, heces y aire espirado, respectivamente. La mayor parte de la dosis de sofosbuvir recuperada en la orina fue GS-331007 (78 %), mientras que el 3,5 % se recuperó en forma de sofosbuvir. Estos datos indican que la depuración renal es la principal vía de eliminación de GS-331007, con una gran parte secretada activamente. La mediana de la semivida terminal de sofosbuvir y de GS-331007 tras la administración de ledipasvir/sofosbuvir fue de 0,5 y 27 horas, respectivamente.

Ni ledipasvir ni sofosbuvir son sustratos de los transportadores de captación hepática, transportador de cationes orgánicos (TCO) 1, polipéptido transportador de aniones orgánicos (PTAO) 1B1 o PTAO1B3. GS-331007 no es un sustrato de los transportadores renales, incluidos el transportador de aniones orgánicos (TAO) 1, TAO3 o TCO2.

#### Potencial de ledipasvir/sofosbuvir *in vitro* para afectar a otros medicamentos

En las concentraciones alcanzadas en la práctica clínica, ledipasvir no es un inhibidor de los transportadores hepáticos, incluidos el PTAO1B1 o PTAO1B3, BSEP, OCT1, OCT2, TAO1, TAO3, transportador de extrusión de múltiples fármacos y compuestos tóxicos (EMFCT) 1, proteína de resistencia a múltiples fármacos (PRMF) 2 o PRMF4. Sofosbuvir y GS-331007 no son inhibidores de los transportadores de fármacos glucoproteína P y la proteína de resistencia del cáncer de mama (PRCM), PRMF2, BESB, PTAO1B1, PTAO1B3 y TCO1 y GS-331007 no es un inhibidor de TAO1, TCO2 y EMFCT1.

Sofosbuvir y GS-331007 no son inhibidores ni inductores de las enzimas del CYP ni de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) 1A1.

#### Farmacocinética en poblaciones especiales


##### *Raza y sexo*

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

##### *Personas de edad avanzada*

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

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
IF-2020-07358992-APN-DGA#ANMAT  
Gador S.A.  
Rosana M. Hilal  
Co-Directora Técnica  
Página 143 de 150



### Insuficiencia renal

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

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

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

$\leftrightarrow$  indica que no hay cambios clínicamente relevantes en la exposición a ledipasvir.


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

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

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

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

### Insuficiencia hepática

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

IF-2020-07358992-APN DGA#ANMAT  
Gador S.A.  
Rosana M. Hilal  
Co-Directora Técnica  
Mat. N° 14 086  
Página 144 de 252

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

La farmacocinética de sofosbuvir se estudió tras la administración de 400 mg del medicamento durante 7 días en pacientes infectados por el VHC con insuficiencia hepática moderada y grave (clases B y C de CPT). En comparación con los pacientes con función hepática normal, el  $AUC_{0-24}$  de sofosbuvir fue un 126 % y un 143 % más alta en los pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave, mientras que el  $AUC_{0-24}$  de GS-331007 fue un 18 % y un 9 % más alta, respectivamente. Los análisis farmacocinéticos poblacionales en pacientes infectados por el VHC indicaron que la cirrosis (incluida la cirrosis descompensada) no tenía un efecto clínicamente relevante sobre la exposición a sofosbuvir y a GS-331007.

#### *Peso corporal*

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

#### *Población pediátrica*

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

### **3.2.3 Microbiología**

#### Actividad antiviral

Los valores de  $CE_{50}$  de ledipasvir y sofosbuvir frente a replicones de longitud completa o quiméricos capaces de codificar secuencias de la NS5A y NS5B a partir de aislamientos clínicos se detallan en la Tabla 2. La presencia de suero humano al 40 % no tuvo efectos sobre la actividad de sofosbuvir contra el VHC pero redujo 12 veces la actividad de ledipasvir contra el VHC frente a los replicones del VHC de genotipo 1a.

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

Genotipo de los replicones	Actividad de ledipasvir ( $CE_{50}$ , nM)		Actividad de sofosbuvir ( $CE_{50}$ , nM)	
	Replicones estables	Replicones transitorios con NS5A Mediana (intervalo) <sup>a</sup>	Replicones estables	Replicones transitorios con NS5B Mediana (intervalo) <sup>a</sup>
Genotipo 1a	0,031	0,018	40	62 (29-128)

Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

IF-2020-07358992-APN-DGA#ANMAT  
Gador S.A.  
Rosana M. Hilal  
Directora Téc.  
Página 145 de 252

Genotipo de los replicones	Actividad de ledipasvir (CE <sub>50</sub> , nM)		Actividad de sofosbuvir (CE <sub>50</sub> , nM)	
	Replicones estables	Replicones transitorios con NS5A Mediana (intervalo) <sup>a</sup>	Replicones estables	Replicones transitorios con NS5B Mediana (intervalo) <sup>a</sup>
		(0,009-0,085)		
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. Replicones transitorios portadores de NS5A o NS5B de aislamiento de pacientes.

b. Los replicones quiméricos portadores de genes NS5A de los genotipos 2b, 5a, 6a y 6e se utilizaron para analizar el ledipasvir mientras que los replicones quiméricos portadores de genes NS5B de los genotipos 2b, 5a o 6a se utilizaron para analizar el sofosbuvir.

## Resistencia

### En cultivos celulares

Se han seleccionado replicones del VHC con sensibilidad reducida a ledipasvir en cultivos celulares para los genotipos 1a y 1b. La sensibilidad reducida a ledipasvir se asoció con la sustitución primaria de la NS5A Y93H en ambos genotipos, 1a y 1b. Además, apareció una sustitución Q30E en los replicones de genotipo 1a. La mutagénesis dirigida al sitio de las VAR de la NS5A mostró que las sustituciones que confieren una magnitud del cambio  $>100$  y  $\leq 1.000$  de la sensibilidad a ledipasvir son Q30H/R, L31I/M/V, P32L e Y93T en el genotipo 1a y P58D y Y93S en el genotipo 1b; y las sustituciones que confieren una magnitud del cambio  $>1.000$  son M28A/G, Q30E/G/K, H58D, Y93C/H/N/S en el genotipo 1a y A92K e Y93H en el genotipo 1b.

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

### En ensayos clínicos – Adultos-genotipo 1

En un análisis combinado de pacientes que en los ensayos de fase 3 (ION-3, ION-1 e ION-2) recibieron ledipasvir/sofosbuvir, 37 (29 con genotipo 1a y 8 con genotipo 1b) reunían los requisitos necesarios para los análisis de resistencia debido a que presentaron fracaso virológico o interrupción precoz del fármaco del ensayo y un ARN del VHC  $>1.000$  UI/ml. Se disponía de datos de secuenciación profunda (punto de corte de la prueba: 1 %) de la NS5A y la NS5B posteriores a la situación basal para 37/37 y 36/37 pacientes, respectivamente.

Se observaron variantes asociadas a resistencia (VAR) de la NS5A en aislamientos posteriores a la situación basal de 29/37 pacientes (22/29 de genotipo 1a y 7/8 de

IF-2020-07358992-APN-DGA#ANMAT

Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

Gador S.A.  
Rosana M. Hilal  
Coordinadora Técnica  
Mat. N° 14.086

genotipo 1b) que no alcanzaron una respuesta virológica sostenida (RVS). De los 29 pacientes con genotipo 1a que reunían los requisitos para los análisis de resistencia, 22/29 (76 %) pacientes albergaban una o más VAR de la NS5A en las posiciones K24, M28, Q30, L31, S38 e Y93 en el momento del fracaso, mientras que en los 7/29 pacientes restantes no se detectaron VAR de la NS5A en el momento del fracaso. Las variantes más frecuentes fueron Q30R, Y93H y L31M. De los 8 pacientes con genotipo 1b que reunían los requisitos para los análisis de resistencia, 7/8 (88 %) albergaban una o más VAR de la NS5A en las posiciones L31 e Y93 en el momento del fracaso, mientras que 1/8 pacientes carecía de VAR de la NS5A en el momento del fracaso. La variante más frecuente fue Y93H. Entre los 8 pacientes que carecían de VAR de la NS5A en el momento del fracaso, 7 recibieron 8 semanas de tratamiento (n = 3 con ledipasvir/sofosbuvir; n = 4 con ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina) y 1 paciente recibió ledipasvir/sofosbuvir durante 12 semanas. En los análisis fenotípicos, los aislamientos posteriores a la situación basal de los pacientes que albergaban VAR de la NS5A en el momento del fracaso mostraron una sensibilidad reducida de 20 al menos 243 veces (la dosis más alta analizada) a ledipasvir. La mutagénesis dirigida al sitio de la sustitución Y93H en ambos genotipos, 1a y 1b, y las sustituciones Q30R y L31M en el genotipo 1a redujeron en gran medida la sensibilidad a ledipasvir (magnitud del cambio en la CE<sub>50</sub> que oscilaba entre 544 y 1.677 veces).


Entre los pacientes con hepatopatía compensada después del trasplante o los pacientes con hepatopatía descompensada antes o después del trasplante (ensayos SOLAR-1 y SOLAR-2), la recaída se asoció con la detección de uno o más de los siguientes VAR de la NS5A: K24R, M28T, Q30R/H/K, L31V, H58D e Y93H/C en 12/14 pacientes de genotipo 1a, y L31M, Y93H/N en 6/6 pacientes de genotipo 1b.


La sustitución E237G de la NS5B se detectó en 3 pacientes (1 de genotipo 1b y 2 de genotipo 1a) en los ensayos de fase 3 (ION-3, ION-1 e ION-2) y en 3 pacientes con infección por el genotipo 1a en los ensayos SOLAR-1 y SOLAR-2 en el momento de la recaída. La sustitución E237G mostró una reducción de 1,3 veces en la sensibilidad al sofosbuvir en el ensayo de replicones de genotipo 1a. La trascendencia clínica de esta sustitución se desconoce actualmente.

La sustitución S282T de la NS5B asociada con resistencia a sofosbuvir no se detectó en ningún aislamiento de fracaso virológico de los ensayos de fase 3. Sin embargo, la sustitución S282T de la NS5B, en combinación con las sustituciones de la NS5A L31M, Y93H y Q30L, se detectó en un paciente en el momento del fracaso tras 8 semanas de tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir en un ensayo de fase 2 (LONESTAR). Este paciente se volvió a tratar posteriormente con ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina durante 24 semanas y alcanzó una RVS tras dicha repetición del tratamiento.

En el ensayo SIRIUS (ver "Eficacia clínica y seguridad" más abajo), 5 pacientes con infección por el genotipo 1 recayeron después del tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir con o sin ribavirina. Se observaron VAR de la NS5A en la recaída en 5/5 pacientes (para el genotipo 1a: Q30R/H + L31M/V [n = 1] y Q30R [n = 1]; para el genotipo 1b: Y93H [n = 3]).

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

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
IF-2020-07358992-APN-DGA#ANMAT  
Gador S.A.  
Rosana M. Hilal  
Co-Directora Técnica  
Mat. Nº 14.086  
Página 147 de 252

Para la infección por el genotipo 3, se administró ledipasvir/sofosbuvir con o sin ribavirina, también durante 12 semanas (Tabla 19).

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

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

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


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


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

	LDV/SOF+RBV 12 semanas		LDV/SOF 12 semanas	
	RVS	Recaída <sup>a</sup>	RVS	Recaída <sup>a</sup>
<i>Sin tratamiento previo</i>	100% (26/26)	0% (0/26)	64% (16/25)	33% (8/24)
Pacientes sin cirrosis	100% (20/20)	0% (0/21)	71% (15/21)	25% (5/20)
Pacientes con cirrosis	100% (6/6)	0% (0/5)	25% (1/4)	75% (3/4)
<i>Con tratamiento previo</i>	82% (41/50)	16% (8/49)	NE	NE
Pacientes sin cirrosis	89% (25/28)	7% (2/27)	NE	NE
Pacientes con cirrosis	73% (16/22)	27% (6/22)	NE	NE

NE: no estudiado.

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

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Rosana M. Hiraldo  
Co-Directora Técnica  
IF-2020-07558992-AR-DGA#ANMAT  
Mat. N° 11.000

### *Pacientes con insuficiencia renal grave*

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


El estudio 4063 fue un estudio clínico abierto de tres ramas que evaluó 8, 12 y 24 semanas de tratamiento con ledipasvir / sofosbuvir en un total de 95 pacientes con genotipo 1 (72%), 2 (22%), 4 (2 %), 5 (1%) o 6 (2%) HCC y NT que requieren diálisis: 45 pacientes infectados con VHC genotipo 1 sin tratamiento previo y sin cirrosis recibieron ledipasvir / sofosbuvir durante 8 semanas; 31 pacientes con infección por VHC genotipo 1 con tratamiento previo y pacientes sin tratamiento previo o pacientes con infección por genotipo 2, 5 y 6 sin cirrosis recibieron ledipasvir / sofosbuvir durante 12 semanas; y 19 pacientes con genotipo 1, 2 y 4 infectados por VHC con cirrosis compensada recibieron ledipasvir / sofosbuvir durante 24 semanas. Del total de 95 pacientes, al inicio del estudio, el 20% de los pacientes tenía cirrosis, el 22% tenía experiencia en el tratamiento, el 21% había recibido un trasplante de riñón, el 92% recibía hemodiálisis y el 8% recibía diálisis peritoneal; la duración media de la diálisis fue de 11.5 años (rango: 0.2 a 43.0 años). Las tasas de RVS para los grupos de tratamiento con ledipasvir / sofosbuvir a las 8, 12 y 24 semanas fueron del 93% (42/45), 100% (31/31) y 79% (15/19), respectivamente. De los siete pacientes que no lograron RVS12, ninguno experimentó falla virológica o recayó

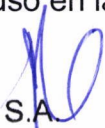
### *Población pediátrica*

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

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

La tasa global de RVS12 fue del 98% (98% [78/80] en pacientes sin ningún tratamiento previo y el 100% [20/20] en pacientes con tratamiento previo). Dos de los 100 pacientes (el 2%), ambos sin ningún tratamiento previo, no alcanzaron la RVS12 (por pérdida para el seguimiento). Ninguno de los pacientes presentó un fracaso virológico (ver sección 4 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
Gador S.A.  
Rosana M. Hilal  
Co-Directora Técnica  
Mat. N° 14.086  
IF-2020-0738992-APN-DGA#ANMAT

## 9. REACCIONES ADVERSAS

### Resumen del perfil de seguridad en adultos

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

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

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

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

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

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

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

Se evaluó el perfil de seguridad de ledipasvir/sofosbuvir con ribavirina durante 12 o 24 semanas en adultos con hepatopatía descompensada y/o después de un trasplante hepático en dos ensayos abiertos (SOLAR-1 y SOLAR-2). No se detectaron reacciones adversas medicamentosas nuevas en los pacientes con cirrosis descompensada y/o después de un trasplante hepático que recibieron ledipasvir/sofosbuvir con ribavirina. Aunque se produjeron acontecimientos adversos, incluidos acontecimientos adversos graves, con mayor frecuencia en este

ensayo que en los ensayos en los que se excluyó a los pacientes descompensados y/o después de un trasplante hepático, los acontecimientos adversos observados fueron los esperados como secuelas clínicas de una hepatopatía avanzada y/o un trasplante hepático o fueron consistentes con el perfil de seguridad conocido de la ribavirina (ver sección 8 para información detallada sobre este estudio).

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

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

#### Pacientes con insuficiencia renal

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

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

#### Población pediátrica

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

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

##### *Arritmias cardíacas*

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

##### *Trastornos de la piel*

Frecuencia no conocida: Síndrome de Stevens-Johnson

#### **Notificación de Sospecha de Reacciones Adversas:**

**Es importante notificar la sospecha de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional**

Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

IF-2020-07358992-APN-DGA#ANMAT

Gador S.A.  
Rosana M. Hilal  
Co-Directora Técnica  
Mat. N° 14.086

Página 151



de Farmacovigilancia al siguiente link:

[http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones\\_net/applications/fvg\\_eventos\\_adversos\\_nuevo/index.html](http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html) y/o al Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A. vía email a [farmacovigilancia@gador.com.ar](mailto:farmacovigilancia@gador.com.ar) o telefónicamente al 0800-220-2273.

## 10. SOBREDOSIS

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

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

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

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

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

**Opcionalmente otros centros de Intoxicaciones”.**

## 11. PRESENTACIONES

HARVONI® se presenta en envases conteniendo 28 comprimidos recubiertos.

## CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO


Conservar a temperatura inferior a 30°C.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.


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

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

**“MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”**

  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

IF-2020-07358992-APN-DGA#ANMAT

  
Rosana M. Hilal  
Co-Directora Técnica 47  
Mat. N° 14.088

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

Representado, Comercializado y Distribuido por Gador S.A., Darwin 429, C1414CUI, C.A.B.A. Tel.: 4858-9000.


Director Técnico: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Licenciado en Ciencias Farmacéuticas.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 58.113

Fecha de última revisión: \_\_/\_\_/\_\_

AR-DEC19-EU-NOV19

  
Gador S.A.  
Gustavo H. Ostuni  
Apoderado  
D.N.I. 13.653.713

  
IF-2020-07358992-APN DGA#ANMAT  
Gador S.A.  
Rosana M. Hilal  
Co-Directora Técnica 48  
Mat. N° 14.086  
Página 153 de 252



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2020 - Año del General Manuel Belgrano

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2020-06058962 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 14 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.04.07 14:44:10 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2020.04.07 14:44:06 -03:00