



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Disposición

Número: DI-2017-11930-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 27 de Noviembre de 2017

Referencia: 1-0047-0000-006643-17-5

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-006643-17-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GADOR S.A., 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: COMPRIMIDO RECUBIERTO, 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 Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma GADOR S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada HARVONI / SOFOSBUVIR - LEDIPASVIR, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDO RECUBIERTO, SOFOSBUVIR 400 mg – LEDIPASVIR 90 mg, el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2017-23170817-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2017-23171065-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 artículo precedente, cancelándose la versión anterior.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-006643-17-5

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2017.11.27 10:27:33 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, o=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.11.27 10:27:40 -0300'

ORIGINAL



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: J05AX65

2. INDICACIONES Y USO

HARVONI® está indicado para el tratamiento de la hepatitis C crónica (HCC) en adultos.

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


GADOR S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.833.713


GADOR S.A.
Dr. NÉSTOR O. MANÓ
FARMACÉUTICO - BIOQUÍMICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 11.889 - L. 2340

IF-2017-23170817-APN-DERM#ANMAT



análogo de la uridina farmacológicamente activo (GS-461203), que puede ser incorporado al ARN del VHC por la polimerasa NS5B y actúa como terminador de cadena.

Comprimido recubierto con película de color anaranjado y forma de rombo, y con "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 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 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 AUC₀₋₂₄ 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_{max} de ledipasvir, sofosbuvir y GS-331007 en situación de equilibrio fueron de 323, 618 y 707 ng/ml, respectivamente. El AUC₀₋₂₄ y la C_{max} 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


GADOR S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.633.713


2
DR. NÉSTOR O. MANÓ
FARMACÉUTICO PNEUMONIÓLOGO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 11.889 - L. 2340



AUC₀₋₂₄ y la C_{max} de ledipasvir fueron un 24 % y un 32 % más bajas, respectivamente, en los pacientes infectados por el VHC. El AUC de ledipasvir es proporcional a la dosis a lo largo del intervalo posológico comprendido entre 3 y 100 mg. Las AUC de sofosbuvir y GS-331007 son casi proporcionales a la dosis a lo largo del intervalo posológico comprendido entre 200 mg y 400 mg.

Efectos de los alimentos

En comparación con las condiciones de ayuno, la administración de una dosis única de ledipasvir/sofosbuvir con una comida de contenido graso moderado o alto aumentó el AUC_{0-inf} de sofosbuvir aproximadamente en 2 veces, pero no afectó significativamente a la C_{max} 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 [¹⁴C]-ledipasvir en sujetos sanos, el cociente sangre/plasma de radioactividad [¹⁴C] 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 [¹⁴C]-sofosbuvir en sujetos sanos, el cociente sangre/plasma de radioactividad [¹⁴C] 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 [¹⁴C]-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 triada 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 [¹⁴C]-ledipasvir, la recuperación total media de la radioactividad [¹⁴C] en las heces y en la orina fue del 87 %, con la mayoría


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


Dr. NÉSTOR O. MANÓ³
FARMACÉUTICO QUÍMICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO ANMAT
M.N. 11.889 - L. 2340



de la dosis radioactiva recuperada en las heces (el 86 %). El ledipasvir inalterado excretado con las heces representó una media del 70 % de la dosis administrada y el metabolito oxidativo M19 representó un 2,2 % de la dosis. Estos datos sugieren que la excreción biliar de ledipasvir inalterado es una vía de eliminación principal y que la excreción renal es una vía de escasa importancia (aproximadamente un 1 %). La mediana de la semivida terminal de ledipasvir en voluntarios sanos tras la administración de ledipasvir/sofosbuvir en ayunas fue de 47 horas.

Tras una dosis única por vía oral de 400 mg de [¹⁴C]-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_{max} de ledipasvir fueron un 77 % y un 58% más altas, respectivamente, en las mujeres que en los hombres; no obstante, la relación entre sexo y exposición a ledipasvir no se consideró clínicamente relevante.

Personas de edad avanzada


GADOR S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.553.713


Dr. NÉSTOR O. MANÓ
FARMACÉUTICO - BIQUÍMICO 4
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.D. 11.889 - L. 2340
IF-2017-23170817-APN-5DERM#ANMAT



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

Insuficiencia renal

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). No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la farmacocinética de ledipasvir entre los sujetos sanos y los pacientes con insuficiencia renal grave.

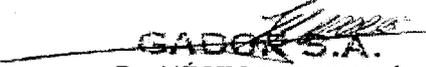
La farmacocinética de sofosbuvir se estudió en pacientes negativos para el VHC con insuficiencia renal leve (TFGe ≥ 50 y <80 ml/min/1,73m²), moderada (TFGe ≥ 30 y <50 ml/min/1,73m²) y grave (TFGe <30 ml/min/1,73 m²) y en pacientes con nefropatía terminal (NT) que precisan hemodiálisis tras una dosis única de 400 mg de sofosbuvir. En comparación con los pacientes con función renal normal (TFGe >80 ml/min/1,73 m²), el AUC_{0-inf} de sofosbuvir fue un 61 %, un 107 % y un 171 % más alta en los pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y grave, mientras que el AUC_{0-inf} de GS-331007 fue un 55 %, un 88 % y un 451 % más alta, respectivamente. En los pacientes con NT, en comparación con los pacientes con función renal normal, el AUC_{0-inf} de sofosbuvir fue un 28 % más alta cuando sofosbuvir se administró 1 hora antes de la hemodiálisis, en comparación con un 60 % más alta cuando sofosbuvir se administró 1 hora después de la hemodiálisis. El AUC_{0-inf} de GS-331007 en los pacientes con NT tratados con sofosbuvir 1 hora antes o 1 hora después de la hemodiálisis fue al menos 10 y 20 veces mayor, respectivamente. 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. No se ha establecido la seguridad y eficacia de sofosbuvir en los pacientes con insuficiencia renal grave o NT.

Insuficiencia hepática

La farmacocinética de ledipasvir se estudió con una dosis única de 90 mg de ledipasvir en pacientes negativos para el VHC con insuficiencia hepática grave (clase C de Child-Pugh-Turcotte [CPT]). La exposición plasmática (AUC_{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 AUC₀₋₂₄ de sofosbuvir fue un 126 % y un 143 % más alta en los pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave, mientras que el


GADOR S.A.
Gustavo H. Osturi
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


GADOR S.A. 5
Dr. NÉSTOR O. MANÓ
IF-2017-23170817-APN/DERM#ANMAT
FARMACÉUTICO - BIQUÍMICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 11.889 - L. 2340



AUC₀₋₂₄ 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

No se ha establecido la farmacocinética de ledipasvir, sofosbuvir y de GS-331007 en los pacientes pediátricos (ver sección 4).

3.2.3 Microbiología

Actividad antiviral

Los valores de CE₅₀ 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 1. 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 1: 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) ^a	Replicones estables	Replicones transitorios con NS5B Mediana (intervalo) ^a
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 ^b	-	15 ^b	-
Genotipo 3a	168	-	50	81 (24-181)
Genotipo 4a	0,39	-	40	-
Genotipo 4d	0,60	-	-	-
Genotipo 5a	0,15 ^b	-	15 ^b	-
Genotipo 6a	1,1 ^b	-	14 ^b	-
Genotipo 6e	264 ^b	-	-	-

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


GADOR S.A.
 Gustavo H. Osturi
 Apoderado
 D.N.I. 13.833.713


GADOR S.A.
 Dr. NÉSTOR O. MANÓ
 FARMACÉUTICO - BIOQUÍMICO
 CO-DIRECTOR TÉCNICO
 M.N. 11.889 - L. 2340



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 ≤ 1.000 de la sensibilidad a ledipasvir son Q30H/R, L31I/M/V, P32L e Y93T en el genotipo 1a y F58D 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 replicación 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 – genotipo 1

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

Se observaron variantes asociadas a resistencia (VAR) de la NS5A en aislamientos posteriores a la situación basal de 29/37 pacientes (22/29 de genotipo 1a y 7/8 de genotipo 1b) que no alcanzaron una respuesta virológica sostenida (RVS). De los 29 pacientes con genotipo 1a que reunían los requisitos para los análisis de resistencia, 22/29 (76 %) pacientes albergaban una o más VAR de la NS5A en las posiciones K24, M28, Q30, L31, S38 e Y93 en el momento del fracaso, mientras que en los 7/29 pacientes restantes no se detectaron VAR de la NS5A en el momento del fracaso. Las variantes más frecuentes fueron Q30R, Y93H y L31M. De los 8 pacientes con genotipo 1b que reunían los requisitos para los análisis de resistencia, 7/8 (88 %) albergaban una o más VAR 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_{50} que oscilaba entre 544 y 1.677 veces).


GADOR S.A.
Gustavo H. Osturi
Apoderado
D.N.I. 13.633.713


GADOR S.A.
Dr. NÉSTOR O. MANÓ
FARMACÉUTICO - BIQUÍMICO
IF-2017-2337086-AR-DEP-#ANMAT
M.N. 11.889 - L. 2340



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 – genotipo 2, 3, 4, 5 y 6

VAR de la NS5A: Ninguno de los pacientes infectados por el genotipo 2 experimentaron recaída en el ensayo clínico, por lo que no se dispone de datos relativos a las VAR de la NS5A en el momento del fracaso.

En los pacientes infectados por el genotipo 3 que experimentaron fracaso virológico, no se detectó de forma típica el desarrollo de VAR de la NS5A (incluido el incremento de las VAR presentes en la situación basal) en el momento del fracaso (n = 17).

En cuanto a la infección por el genotipo 4, 5 y 6, solo se ha evaluado un número escaso de pacientes (un total de 5 pacientes con fracaso). La sustitución Y93C de la NS5A apareció en el VHC de 1 paciente (genotipo 4), mientras que las VAR de la NS5A presentes en la situación basal se observaron en el momento del fracaso en todos los pacientes. En el ensayo SOLAR-2, un paciente con genotipo 4d presentó sustitución E237G de la NS5B en el momento de la recaída. La trascendencia clínica de esta sustitución se desconoce actualmente.

VAR de la NS5B: La sustitución S282T de la NS5B apareció en el VHC de 1/17 fracasos en el genotipo 3 y en el VHC de 1/3, 1/1 y 1/1 fracasos en el genotipo 4, 5 y 6, respectivamente.

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


GUSTAVO H. OSTURI S.A.
Gustavo H. Osturi
Apoderado
D.N.I. 13.673.713


Dr. NÉSTOR O. MANÓ
IF-2017-23170817-APN-DEPMAT
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 11.889 - L. 2340



Genotipo 1

Se realizaron análisis para investigar la asociación entre las VAR de la NS5A basales preexistentes y el resultado del tratamiento. En el análisis combinado de los ensayos de fase 3, un 16 % de los pacientes presentaba VAR de la NS5A basales identificadas mediante secuenciación poblacional o profunda, independientemente del subtipo. Las VAR de la NS5A basales estaban sobrerrepresentadas en pacientes que experimentaron recaída en los ensayos de fase 3 (ver "Eficacia clínica y seguridad").

Tras 12 semanas de tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir (sin ribavirina) en pacientes con tratamiento previo (grupo 1 del estudio ION-2) 4/4 pacientes con una VAR de la NS5A basal que confiere una magnitud del cambio en la resistencia a ledipasvir de ≤ 100 alcanzaron una RVS. Para el mismo grupo de tratamiento, en los pacientes con VAR de la NS5A basal que confieren una magnitud del cambio de > 100 se produjo recaída en 4/13 (31 %), en comparación con 3/95 (3 %) en los que no tenían ninguna VAR basal o con VAR que confieren una magnitud del cambio de ≤ 100 .

Tras 12 semanas de tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir con ribavirina en pacientes con tratamiento previo y cirrosis compensada (SIRIUS, n = 77), 8/8 pacientes con VAR de la NS5A basales que confieren una sensibilidad reducida > 100 veces al ledipasvir alcanzaron una RVS12.

Entre los pacientes con hepatopatía compensada después del trasplante (ensayos SOLAR-1 y SOLAR-2) no se produjo recaída en los pacientes con VAR de la NS5A basal (n = 23) tras 12 semanas de tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir con ribavirina. Entre los pacientes con hepatopatía descompensada (antes y después del trasplante), en 4/16 pacientes (el 25 %) con VAR de la NS5A que confieren una resistencia > 100 veces se produjo recaída tras 12 semanas de tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir con ribavirina comparado con 7/120 (el 6 %) en los que no tenían ninguna VAR de la NS5A basal o con VAR que confieren una magnitud del cambio de ≤ 100 .

El grupo de VAR de la NS5A que confirió un cambio > 100 veces y se observó en los pacientes fueron las siguientes sustituciones en el genotipo 1a (M28A, Q30H/R/E, L31M/V/I, H58D, Y93H/N/C) o en el genotipo 1b (Y93H). La proporción de dichas VAR de la NS5A basales observadas con secuenciación profunda osciló entre muy baja (punto de corte de la prueba = 1 %) y alta (parte principal de la población del plasma).

La sustitución asociada con resistencia a sofosbuvir S282T no se detectó en la secuencia basal de la NS5B de ningún paciente de los ensayos de fase 3 mediante secuenciación poblacional o profunda. Se alcanzó una RVS en los 24 pacientes (n = 20 con L159F + C316N; n = 1 con L159F; y n = 3 con N142T) que presentaban variantes basales asociadas con resistencia a los inhibidores nucleosídicos de NS5B.

Genotipo 2, 3, 4, 5 y 6

Debido al limitado tamaño de los ensayos, no se ha evaluado completamente la repercusión de las VAR de la NS5A basales sobre el resultado del tratamiento en los pacientes con HCC de genotipo 2, 3, 4, 5 o 6. No se observaron diferencias importantes en los resultados en función de la presencia o ausencia de VAR de la NS5A basales.

Resistencia cruzada


GADOP S.A.
Gustavo H. Osturi
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


GADOP S.A.
Dr. NÉSTOR O. MANÓ 9
FARMACÉUTICO - BIOQUÍMICO
IF-2017-23-D708-CTO-APROBADO #ANMAT
M.N. 11.889 - L. 2340



Ledipasvir fue totalmente activo frente a la sustitución asociada con resistencia a sofosbuvir S282T de la NS5B, mientras que todas las sustituciones asociadas con resistencia a ledipasvir de la NS5A fueron totalmente sensibles a sofosbuvir. Tanto sofosbuvir como ledipasvir fueron totalmente activos frente a las sustituciones asociadas con resistencia a otras clases de antivirales de acción directa con diferentes mecanismos de acción, como los inhibidores no nucleósidos de la NS5B y los inhibidores de la proteasa NS3. Las sustituciones de la NS5A que confieren resistencia a ledipasvir pueden reducir la actividad antiviral de otros inhibidores de NS5A.

4. POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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

Posología

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

Tabla 2: Duración recomendada del tratamiento para HARVONI® y uso recomendado de ribavirina administrada de forma concomitante para ciertos subgrupos

Población de pacientes (incluidos los pacientes coinfectados por el VIH)	Tratamiento y duración
<i>Pacientes con HCC de genotipo 1, 4, 5 o 6</i>	
Pacientes sin cirrosis	HARVONI® durante 12 semanas. - Se puede contemplar la administración de HARVONI® durante 8 semanas en los pacientes infectados por el genotipo 1 sin tratamiento previo (ver sección 8, estudio ION-3).
Pacientes con cirrosis compensada	HARVONI® + ribavirina ^A durante 12 semanas o HARVONI® (sin ribavirina) durante 24 semanas. - Se puede contemplar la administración de HARVONI® (sin ribavirina) durante 12 semanas en los pacientes considerados de bajo riesgo de progresión de la enfermedad clínica y que tienen opciones de repetición posterior del tratamiento (ver sección 7.1).
Pacientes post trasplante sin cirrosis o con cirrosis compensada	HARVONI® + ribavirina ^A durante 12 semanas (ver sección 8). Se puede contemplar la administración de HARVONI® (sin ribavirina) durante 12 semanas (en pacientes sin cirrosis) o 24 semanas (en pacientes con cirrosis) en los pacientes no elegibles o intolerantes al tratamiento


GADOR S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.613.713


10
Dr. NESTOR O. MANÓ
IF-2017-021470817-APN-DEBMEANMAT
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 11.889 - L. 2340



Población de pacientes (incluidos los pacientes coinfectados por el VIH)	Tratamiento y duración
	con ribavirina.
Pacientes con cirrosis descompensada, independientemente del estado de trasplante	HARVONI [®] + ribavirina ^b durante 12 semanas (ver sección 8) - Se puede contemplar la administración de HARVONI [®] (sin ribavirina) durante 24 semanas en los pacientes no elegibles o intolerantes al tratamiento con ribavirina.
<i>Pacientes con HCC de genotipo 3</i>	
Pacientes con cirrosis compensada y/o fracaso del tratamiento anterior	HARVONI [®] + ribavirina ^a durante 24 semanas (ver secciones 7.1 y 8).

^a La ribavirina se administra en función del peso (<75 kg = 1.000 mg y ≥75 kg = 1.200 mg) por vía oral y en dos dosis divididas acompañadas de alimentos.

^b La posología recomendada para la ribavirina en los pacientes con cirrosis descompensada figura en la tabla 3.

Tabla 3: Directrices para la posología de ribavirina cuando se administra con Harvoni a los pacientes con cirrosis descompensada

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

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

Cuando se utilice en combinación con ribavirina, consulte también la Información de Prescripción de la ribavirina.

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

Si se utiliza HARVONI[®] en combinación con ribavirina y un paciente presenta una reacción adversa grave potencialmente relacionada con ribavirina, la dosis de ribavirina se debe modificar o interrumpir, si es pertinente, hasta que la reacción adversa remita o


GADOR S.A.
Gustavo H. Ostu
Apoderado
C.N.I. 13.673.713


Dr. NÉSTOR O. MANC 11
FARMACIUTICA PINODERM#ANMAT
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 11.889 - L. 234



disminuya su gravedad. En la Tabla 4 se facilitan las directrices de modificación e interrupción de la dosis en función de la concentración de hemoglobina y el estado cardiaco del paciente.

Tabla 4: Directrices de modificación de la dosis de ribavirina para la administración concomitante con HARVONI®

Valores analíticos	Reducir la dosis de ribavirina a 600 mg/día si:	Interrumpir el tratamiento con ribavirina si:
Hemoglobina en pacientes sin cardiopatía	<10 g/dl	<8.5 g/dl
Hemoglobina en pacientes con antecedentes de cardiopatía estable	Disminución de la hemoglobina ≥ 2 g/dl durante cualquier periodo de tratamiento de 4 semanas	<12 g/dl a pesar de 4 semanas de tratamiento con la dosis reducida

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

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

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

Pacientes de edad avanzada

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

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de HARVONI® en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se ha evaluado la seguridad de ledipasvir/sofosbuvir en los pacientes con insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] <30 ml/min/1,73 m²) o NT que precisa hemodiálisis (ver sección 3.2.2).

Insuficiencia hepática

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

Población pediátrica


GADOP S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.633.713


Dr. NÉSTOR O. MANÓ
FARMACÉUTICO - BIOQUÍMICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO 12
M.N. 11.889 - L. 2340

IF-2017-23170817-APN-DERM#ANMAT



No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de HARVONI® en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Por vía oral.

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

5. FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

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

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

6. CONTRAINDICACIONES

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

La administración concomitante con rosuvastatina (ver sección 7.2).

Uso con inductores potentes de la glucoproteína P

Medicamentos que son inductores potentes de la glucoproteína P en el intestino (rifampicina, rifabutin, hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*], carbamazepina, fenobarbital y fenitoína). La administración concomitante reducirá significativamente las concentraciones plasmáticas de ledipasvir y sofosbuvir y puede provocar la disminución de la eficacia de HARVONI® (ver sección 7.2).

7. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

7.1 GENERALES

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

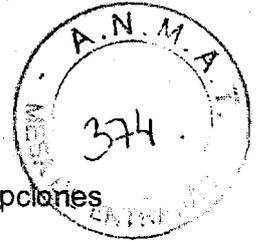
Actividad específica según genotipo

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

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

GADOR S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.639.713

GADOR S.A. 13
DE NÉSTOR O. MANÓ
FARMACÉUTICO - BIQUÍMICO #ANMAT
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 11.889 - L. 2340



de alto riesgo de progresión clínica de la enfermedad y cuando no existan opciones terapéuticas alternativas.

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

Bradicardia severa y bloqueo cardiaco

Se han observado casos de bradicardia severa y bloqueo cardiaco cuando HARVONI® se utiliza con amiodarona, con o sin otros fármacos para disminuir la frecuencia cardiaca. El mecanismo no está establecido.

El uso concomitante de amiodarona fue limitado durante el desarrollo clínico de sofosbuvir asociado a antivirales de acción directa. Los casos son potencialmente mortales, por lo que la amiodarona solo se debe administrar a pacientes que toman HARVONI® cuando no se toleren o estén contraindicados otros tratamientos antiarrítmicos.

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

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

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

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

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

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis de HARVONI® en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. No se ha evaluado la seguridad de HARVONI® en los pacientes con


GADORS S.A.
Gustavo H. Osturi
Apoderado
D.N.I. 13.633.713


GADORS S.A.
Dr. NÉSTOR O. MAÑO
FARMACEUTICO QUIMICO
IF-2017-23170801-REGISTRO TECNICO
M.N. 11.989 - L. 2340



insuficiencia renal grave (tasa de filtración glomerular estimada [TFGe] <30 ml/min/1,73 m²) o nefropatía terminal (NT) que precisa hemodiálisis. Cuando se utilice HARVONI® en combinación con ribavirina, consulte también la Información de Prescripción de ribavirina para los pacientes con aclaramiento de creatinina (ClCr) <50 ml/min (ver sección 3.2.2).

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

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

Uso con inductores moderados de la glucoproteína P

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

Uso con ciertas pautas antirretrovirales contra el VIH

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

Uso con inhibidores de la HMG-CoA reductasa

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

Coinfección por VHC/VHB (virus de la hepatitis B)


GUSTAVO H. OSTUR S.A.
Gustavo H. Ostur
Apoderado
D.N.I. 13.673.713


GUSTAVO H. OSTUR S.A.
Dr. NÉSTOR O. MANÓ
FARMACÉUTICO - BIOCQUÍMICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
IF-2017-23170817-APN#ANMAT
M.N. 11.889 - L. 2340



Se han notificado casos de reactivación del virus de la hepatitis B (VHB), algunos de ellos mortales, durante o después del tratamiento con antivirales de acción directa. Se debe realizar una detección del VHB en todos los pacientes antes del inicio del tratamiento. Los pacientes coinfectados por VHB/VHC tienen riesgo de sufrir una reactivación del VHB y, por lo tanto, se les debe vigilar y tratar de acuerdo con las guías clínicas actuales.

Población pediátrica

No se recomienda el uso de HARVONI® en niños y adolescentes menores de 18 años debido a que no se ha establecido la seguridad y eficacia en esta población.

Excipientes

HARVONI® contiene lactosa. En consecuencia, los pacientes con problemas hereditarios poco comunes de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa, no deben tomar este medicamento.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

7.2 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

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

Potencial de HARVONI® para afectar a otros medicamentos

Ledipasvir es un inhibidor *in vitro* del transportador de fármacos glucoproteína P y de la PRCM y puede aumentar la absorción intestinal de los sustratos de estos transportadores administrados de forma concomitante. Los datos *in vitro* indican que ledipasvir puede ser un inductor débil de enzimas metabolizantes como CYP3A4, CYP2C y UGT1A1. Los compuestos que son sustratos de estas enzimas pueden tener unas concentraciones plasmáticas menores cuando se administran de forma concomitante con ledipasvir/sofosbuvir. *In vitro* ledipasvir inhibe el CYP3A4 y el UGT1A1 intestinal. Los medicamentos que tienen un intervalo terapéutico estrecho y que son metabolizados por estas isoenzimas se deben utilizar con precaución y vigilar con cuidado.

Potencial de otros medicamentos para afectar a HARVONI®

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

Los medicamentos que son inductores potentes de la glucoproteína P (rifampicina, rifabutina, hierba de San Juan, carbamazepina, fenobarbital y fenitoína) pueden reducir significativamente las concentraciones plasmáticas de ledipasvir y sofosbuvir, con la

GADOR S.A.
Gustavo H. Ostia
Apoderado
D.N.I. 13.653.712

GADOR S.A. 16
DA NESTOR O MANO
IF-201 FARMACÉUTICA FIDELMATE ANMAT
CO-DIRECTOR TÉCNICO
I.N. 11.699 - L. 2343



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

Pacientes tratados con antagonistas de la vitamina K

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

Interacciones entre HARVONI® y otros medicamentos

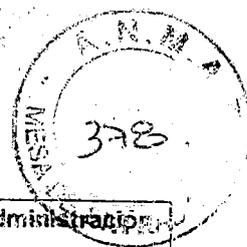
En la Tabla 5 se facilita una lista de las interacciones medicamentosas establecidas o que pueden ser clínicamente significativas (donde el intervalo de confianza [IC] del 90 % del cociente de las medias geométricas de mínimos cuadrados estuvo dentro "↔", se extendió por encima "↑", o se extendió por debajo "↓" de los límites de equivalencia predeterminados). Las interacciones medicamentosas descritas se basan en ensayos realizados con ledipasvir/sofosbuvir o con ledipasvir y sofosbuvir como medicamentos individuales, o son interacciones medicamentosas pronosticadas que pueden ocurrir con ledipasvir/sofosbuvir. La tabla no es totalmente incluyente.

Tabla 5: Interacciones entre HARVONI® y otros medicamentos

Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Recomendación relativa a la administración concomitante con HARVONI®
AGENTES REDUCTORES DEL ÁCIDO		
<i>Antiácidos</i>		La solubilidad de ledipasvir disminuye a medida que aumenta el pH. Se prevé que los medicamentos que aumentan el pH gástrico disminuyan la concentración de ledipasvir. Se recomienda dejar un intervalo de separación de 4 horas entre la administración del antiácido y la de HARVONI®.
P. ej.: Hidróxido de aluminio o magnesio; carbonato de calcio	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↓ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir	

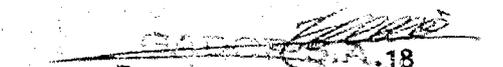
GADOR S.A.
 Gustavo H. Osti
 Apoderado
 D.N.I. 13.613.710

GADOR S.A.
 Dr. NÉSTOR O. MANO
 FARMACÉUTICO ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA
 IF-2017-2300917-APN-DERMA#ANMAT
 M.N. 11.889 - L. 2340



Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente de las medias (Intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{max} , C _{min} ^{24h}	Recomendación relativa a la administración concomitante con HARVONI®
	↔ GS-331007 (Aumento del pH gástrico)	
Antagonistas de los receptores H₂		
Famotidina (40 mg en dosis única)/ ledipasvir (90 mg en dosis única) ^a / sofosbuvir (400 mg en dosis única) ^{c, d} Famotidina administrada simultáneamente con HARVONI® ^{bd} Cimetidina ^a Nizatidina ^e Ranitidina ^e	Ledipasvir ↓ C _{max} 0,80 (0,69, 0,93) ↔ AUC 0,89 (0,78, 1,06) Sofosbuvir ↑ C _{max} 1,15 (0,88, 1,50) ↔ AUC 1,11 (1,00, 1,24) GS-331007 ↔ C _{max} 1,06 (0,97, 1,14) ↔ AUC 1,06 (1,02, 1,11) (Aumento del pH gástrico)	Los antagonistas de los receptores H ₂ se pueden administrar simultáneamente o de forma escalonada con HARVONI® en dosis que no superen unos niveles fisiológicos comparables a famotidina 40 mg dos veces al día.
Famotidina (40 mg en dosis única)/ ledipasvir (90 mg en dosis única) ^a / sofosbuvir (400 mg en dosis única) ^{c, d} Famotidina administrada 12 horas antes de HARVONI® ^{bd}	Ledipasvir ↓ C _{max} 0,83 (0,69, 1,00) ↔ AUC 0,98 (0,80, 1,20) Sofosbuvir ↔ C _{max} 1,00 (0,76, 1,32) ↔ AUC 0,95 (0,82, 1,10) GS-331007 ↔ C _{max} 1,13 (1,07, 1,20) ↔ AUC 1,06 (1,01, 1,12) (Aumento del pH gástrico)	
Inhibidores de la bomba de protones		
Omeprazol (20 mg una vez al día)/ ledipasvir (90 mg en dosis única) ^a / sofosbuvir (400 mg en dosis única) ^c	Ledipasvir ↓ C _{max} 0,89 (0,61, 1,30) ↓ AUC 0,96 (0,66, 1,39) Sofosbuvir ↔ C _{max} 1,12 (0,88, 1,42)	Se pueden administrar dosis de inhibidores de la bomba de protones comparables a omeprazol 20 mg simultáneamente con HARVONI®. Los inhibidores de la bomba de protones no se deben tomar antes de HARVONI®.


 GADOR S.A.
 Gustavo H. Osti
 Apoderado
 D.N.I. 13.673.717


 Dr. NESTOR O. MANÓ
 FARMACIA CLÍNICA DE DERMATOLOGÍA
 CO-DIRECTOR TÉCNICO
 M.N. 11.889 - L. 2340



Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{max} , C _{min}	Recomendación relativa a la administración concomitante con HARVONI®
Omeprazol administrado simultáneamente con HARVONI® Lansoprazol® Rabeprazol® Pantoprazol® Esomeprazol®	↔ AUC 1,00 (0,80, 1,25) GS-331007 ↔ C _{max} 1,14 (1,01, 1,29) ↔ AUC 1,03 (0,96, 1,12) (Aumento del pH gástrico)	
ANTIARRÍTMICOS		
Amiodarona	Interacción no estudiada.	Utilizar solo si no hay otra alternativa disponible. Se recomienda una estrecha vigilancia si este medicamento se administra junto con HARVONI® (ver secciones 7.1 y 9).
Digoxina	Interacción no estudiada. Prevista: ↑ Digoxina ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (inhibición de la glucoproteína P)	La administración concomitante de HARVONI® con digoxina puede aumentar la concentración de digoxina. Es preciso obrar con cautela y se recomienda monitorizar las concentraciones terapéuticas de digoxina cuando se administre de forma concomitante con HARVONI®.
ANTICOAGULANTES		
Dabigatran etexilato	Interacción no estudiada. Prevista: ↑ Dabigatran ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Inhibición de la glucoproteína P)	Se recomienda monitorización clínica, en busca de signos de hemorragia y anemia, cuando se administra de forma concomitante dabigatran etexilato con HARVONI®. Una prueba de coagulación ayuda a identificar a los pacientes con mayor riesgo de hemorragia debido al aumento de la exposición a dabigatran.
Antagonistas de la vitamina K	Interacción no estudiada.	Se recomienda un estrecho seguimiento de INR con todos los antagonistas de la vitamina K. Esto se debe a que la función hepática cambia durante el tratamiento con Harvoni.
ANTIPILEPÉPTICOS		
Carbamazepina Fenobarbital Fenitoina	Interacción no estudiada. Prevista: ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir	HARVONI® está contraindicado con carbamazepina, fenobarbital y fenitoina, potentes inductores de la glucoproteína P intestinal (ver sección 6).

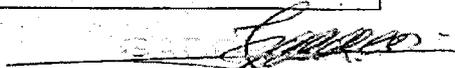
GUSTAVO H. OSTURI
GUSTAVO H. OSTURI
Apoderado
D.N.I. 13.673.712

DR. NÉSTOR D. MANOSO
FARMACÉUTICO - BIQUÍMICO
IF-2017-23105097-APROBADO
M.N. 11.889 - L. 2340



Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b} .	Recomendación relativa a la administración concomitante con HARVONI®
	↔ GS-331007 (Inducción de la glucoproteína P)	
Oxcarbazepina	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Inducción de la glucoproteína P)	Se prevé que la administración concomitante de HARVONI® con oxcarbazepina reduzca las concentraciones de ledipasvir y sofosbuvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de HARVONI®. No se recomienda dicha administración concomitante (ver sección 7.1).
ANTIMICOBACTERIANOS		
Rifampicina (600 mg una vez al día)/ ledipasvir (90 mg en dosis única) ^d	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> Rifampicina ↔ C _{max} ↔ AUC ↔ C _{min} <i>Observada:</i> Ledipasvir ↓ C _{max} 0,65 (0,56, 0,76) ↓ AUC 0,41 (0,36, 0,48) (Inducción de la glucoproteína P)	HARVONI® está contraindicado con rifampicina, un potente inductor de la glucoproteína P intestinal (ver sección 6).
Rifampicina (600 mg una vez al día)/ sofosbuvir (400 mg en dosis única) ^d	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> Rifampicina ↔ C _{max} ↔ AUC ↔ C _{min} <i>Observada:</i> Sofosbuvir ↓ C _{max} 0,23 (0,19, 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24, 0,32) GS-331007 ↔ C _{max} 1,23 (1,14, 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88, 1,03)	


GADOR S.A.
 Gustavo H. Osturi
 Apoderado
 D.N.I. 13.655.713


Dr. NESTOR O. MANZO
 FARMACÉUTICO - BIQUÍMICO
 IF-2017-23170870-APN-DEIN-ANMAT
 M.N. 11.889 - L. 2340



Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{max} , C _{min} ^{A.P}	Recomendación relativa a la administración concomitante con HARVONI®
	<p>↑ C_{max} 1,79 (1,56, 2,04) ↑ AUC 1,98 (1,77, 2,23) ↑ C_{min} 2,63 (2,32, 2,97)</p> <p>Ledipasvir ↓ C_{max} 0,66 (0,59, 0,75) ↓ AUC 0,66 (0,59, 0,75) ↓ C_{min} 0,66 (0,57, 0,76)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,03 (0,87, 1,23) ↔ AUC 0,94 (0,81, 1,10)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 0,86 (0,76, 0,96) ↔ AUC 0,90 (0,83, 0,97) ↔ C_{min} 1,07 (1,02, 1,13)</p>	
<p>Emtricitabina/ rilpivirina/ tenofovir disoproxil fumarato (200 mg/ 25 mg/ 300 mg una vez al día)/ ledipasvir (90 mg una vez al día)/ sofosbuvir (400 mg una vez al día)^{c, d}</p>	<p>Emtricitabina ↔ C_{max} 1,02 (0,98, 1,06) ↔ AUC 1,05 (1,02, 1,08) ↔ C_{min} 1,06 (0,97, 1,15)</p> <p>Rilpivirina ↔ C_{max} 0,97 (0,88, 1,07) ↔ AUC 1,02 (0,94, 1,11) ↔ C_{min} 1,12 (1,03, 1,21)</p> <p>Tenofovir ↔ C_{max} 1,32 (1,25, 1,39) ↑ AUC 1,40 (1,31, 1,50) ↑ C_{min} 1,91 (1,74, 2,10)</p> <p>Ledipasvir ↔ C_{max} 1,01 (0,95, 1,07) ↔ AUC 1,08 (1,02, 1,15) ↔ C_{min} 1,16 (1,06, 1,25)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,05 (0,93, 1,20) ↔ AUC 1,10 (1,01, 1,21)</p> <p>GS-331007</p>	<p>No es necesario ajustar la dosis de HARVONI® ni de emtricitabina/ rilpivirina/ tenofovir disoproxil fumarato.</p>


 GUSTAVO H. OSTU
 Apoderado
 D.N.I. 13.813.713

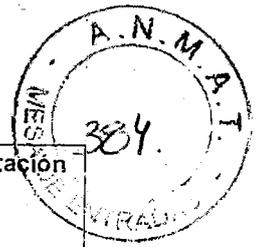

 Dr. NÉSTOR O. MANÓ
 FARMACÉUTICO - BIOQUÍMICO
 CO-DIRECTOR TÉCNICO
 IF-2017-25170817-APN-DERM#ANMAT



Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{max} , C _{min}	Recomendación relativa a la administración concomitante con HARVONI®
	↔ C _{max} 1,06 (1,01, 1,11) ↔ AUC 1,15 (1,11, 1,19) ↔ C _{min} 1,18 (1,13, 1,24)	
Abacavir/ lamivudina (600 mg/ 300 mg una vez al día)/ ledipasvir (90 mg una vez al día)/ sofosbuvir (400 mg una vez al día) ^{c, d}	Abacavir ↔ C _{max} 0,92 (0,87, 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,85, 0,94) Lamivudina ↔ C _{max} 0,93 (0,87, 1,00) ↔ AUC 0,94 (0,90, 0,98) ↔ C _{min} 1,12 (1,05, 1,20) Ledipasvir ↔ C _{max} 1,10 (1,01, 1,19) ↔ AUC 1,18 (1,10, 1,28) ↔ C _{min} 1,26 (1,17, 1,36) Sofosbuvir ↔ C _{max} 1,03 (0,95, 1,25) ↔ AUC 1,21 (1,09, 1,35) GS-331007 ↔ C _{max} 1,00 (0,94, 1,07) ↔ AUC 1,05 (1,01, 1,09) ↔ C _{min} 1,08 (1,01, 1,14)	No es necesario ajustar la dosis de HARVONI® ni de abacavir/ lamivudina.
FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA PROTEASA DEL VIH		
Atazanavir potenciado con ritonavir (300 mg/ 100 mg una vez al día)/ ledipasvir (90 mg una vez al día)/ sofosbuvir (400 mg una vez al día) ^{c, d}	Atazanavir ↔ C _{max} 1,07 (1,00, 1,15) ↔ AUC 1,33 (1,25, 1,42) ↑ C _{min} 1,75 (1,58, 1,93) Ledipasvir ↑ C _{max} 1,98 (1,78, 2,20) ↑ AUC 2,13 (1,89, 2,40) ↑ C _{min} 2,36 (2,08, 2,67) Sofosbuvir ↔ C _{max} 0,96 (0,88, 1,05) ↔ AUC 1,08 (1,02, 1,15)	No es necesario ajustar la dosis de HARVONI® ni de atazanavir (potenciado con ritonavir). Para la combinación de tenofovir/emtricitabina + atazanavir/ritonavir, ver más abajo.


 GADOR S.A.
 Gustavo H. Ostu
 Apoderado
 D.N.I. 13.623.719


 Dr. NÉSTOR O. MANÓ
 FARMACÉUTICO - BIOQUÍMICO
 CO-DIRECTOR TÉCNICO
 IF 201 17.888/02 2546
 FN-DERM#ANMAT



Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente de las medias (intervalo de confianza del 95 %) para AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Recomendación relativa a la administración concomitante con HARVONI®
	GS-331007 ↔ C _{max} 1,13 (1,08, 1,19) ↔ AUC 1,23 (1,18, 1,29) ↔ C _{min} 1,28 (1,21, 1,36)	
Atazanavir potenciado con ritonavir (300 mg/ 100 mg una vez al día) + emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato (200 mg/ 300 mg una vez al día)/ ledipasvir (90 mg una vez al día)/ sofosbuvir (400 mg una vez al día) ^{a,d} Administrados simultáneamente	Atazanavir ↔ C _{max} 1,07 (0,99, 1,14) ↔ AUC 1,27 (1,18, 1,37) ↑ C _{min} 1,53 (1,46, 1,64) Ritonavir ↔ C _{max} 0,86 (0,79, 0,93) ↔ AUC 0,97 (0,89, 1,05) ↑ C _{min} 1,45 (1,27, 1,64) Emtricitabina ↔ C _{max} 0,98 (0,94, 1,02) ↔ AUC 1,00 (0,97, 1,04) ↔ C _{min} 1,04 (0,96, 1,12) Tenofovir ↑ C _{max} 1,47 (1,37, 1,58) ↔ AUC 1,35 (1,29, 1,42) ↑ C _{min} 1,47 (1,35, 1,57) Ledipasvir ↑ C _{max} 1,68 (1,54, 1,84) ↑ AUC 1,96 (1,74, 2,21) ↑ C _{min} 2,18 (1,91, 2,50) Sofosbuvir ↔ C _{max} 1,01 (0,88, 1,15) ↔ AUC 1,11 (1,02, 1,21) GS-331007 ↔ C _{max} 1,17 (1,12, 1,23) ↔ AUC 1,31 (1,25, 1,36) ↑ C _{min} 1,42 (1,34, 1,49)	Cuando se administró con tenofovir disoproxil fumarato usado conjuntamente con atazanavir/ritonavir, HARVONI® aumentó la concentración de tenofovir. No se ha establecido la seguridad de tenofovir disoproxil fumarato en el contexto de HARVONI® y un estimulador farmacocinético (p. ej. ritonavir o cobicistat). La combinación se debe utilizar con precaución y con monitorización renal frecuente, si no se dispone de otras alternativas (ver sección 7.1). Las concentraciones de atazanavir también aumentan, con riesgo de aumento de los niveles de bilirrubina/ictericia. Dicho riesgo es aún mayor si se utiliza ribavirina como parte del tratamiento contra el VHC.
Darunavir potenciado con ritonavir (800 mg/ 100 mg una	Darunavir ↔ C _{max} 1,02 (0,88, 1,19) ↔ AUC 0,96 (0,84,	No es necesario ajustar la dosis de HARVONI® ni de darunavir (potenciado con ritonavir).

GABOR S.A.
 Gustavo H. Ostu...
 Apoderado
 D.N.I. 13.673.710

GABOR S.A. 24
 Dr. NESTOR O. MANG...
 FARMACÉUTICO BIQUÍMICO
 CO-DIRECTOR TÉCNICO
 M.N. 11.889 - L. 2340



Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,c}	Recomendación relativa a la administración concomitante con HARVONI®
vez al día)/ ledipasvir (90 mg una vez al día) ^d	1,11) ↔ C _{min} 0,97 (0,86, 1,10) Ledipasvir ↑ C _{max} 1,45 (1,34, 1,56) ↑ AUC 1,39 (1,28, 1,49) ↑ C _{min} 1,39 (1,29, 1,51)	Para la combinación de tenofovir/emtricitabina + darunavir/ritonavir, ver más abajo.
Darunavir potenciado con ritonavir (800 mg/ 100 mg una vez al día)/ sofosbuvir (400 mg una vez al día)	Darunavir ↔ C _{max} 0,97 (0,94, 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94, 1,00) ↔ C _{min} 0,86 (0,78, 0,96) Sofosbuvir ↑ C _{max} 1,45 (1,10, 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12, 1,59) GS-331007 ↔ C _{max} 0,97 (0,90, 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18, 1,30)	
Darunavir potenciado con ritonavir (800 mg/ 100 mg una vez al día) + emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato (200 mg/ 300 mg una vez al día)/ ledipasvir (90 mg una vez al día)/ sofosbuvir (400 mg una vez al día) ^{c,d} Administrados simultáneamente ^f	Darunavir ↔ C _{max} 1,01 (0,96, 1,06) ↔ AUC 1,04 (0,99, 1,08) ↔ C _{min} 1,08 (0,98, 1,20) Ritonavir ↔ C _{max} 1,17 (1,01, 1,35) ↔ AUC 1,25 (1,15, 1,36) ↑ C _{min} 1,48 (1,34, 1,63) Emtricitabina ↔ C _{max} 1,02 (0,96, 1,06) ↔ AUC 1,04 (1,00, 1,06) ↔ C _{min} 1,03 (0,97, 1,10) Tenofovir ↑ C _{max} 1,64 (1,54, 1,74) ↑ AUC 1,50 (1,42, 1,59) ↑ C _{min} 1,59 (1,49, 1,70) Ledipasvir ↔ C _{max} 1,11 (0,99, 1,24) ↔ AUC 1,12 (1,00, 1,25)	Cuando se administró con darunavir/ritonavir usados conjuntamente con tenofovir disoproxil fumarato, HARVONI® aumentó la concentración de tenofovir. No se ha establecido la seguridad de tenofovir disoproxil fumarato en el contexto de HARVONI® y un estimulador farmacocinético (p. ej. ritonavir o cobicistat). La combinación se debe utilizar con precaución y con monitorización renal frecuente, si no se dispone de otras alternativas (ver sección 7.1).

GADOR S.A.
Gustavo H. Ostu
Apoderado
D.N.I. 13.673.713

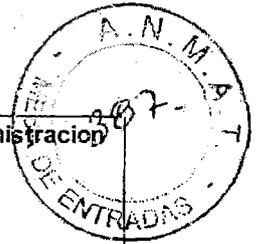
Dr. NÉSTOR O. MANÓ
FARMACÉUTICO - BIQUÍMICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 11.888 - L. 23.911
IF-2017-23170815-APN-DERM#ANMAT



Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Recomendación relativa a la administración concomitante con HARVONI®
	↔ C _{min} 1,17 (1,04, 1,31) Sofosbuvir ↓ C _{max} 0,63 (0,52, 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,65, 0,82) GS-331007 ↔ C _{max} 1,10 (1,04, 1,16) ↔ AUC 1,20 (1,16, 1,24) ↔ C _{min} 1,26 (1,20, 1,32)	
Lopinavir potenciado con ritonavir + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↑ Lopinavir ↑ Ritonavir ↔ Emtricitabina ↑ Tenofovir ↑ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Cuando se administra con lopinavir/ritonavir usados conjuntamente con tenofovir disoproxil fumarato, se espera que HARVONI® aumente la concentración de tenofovir. No se ha establecido la seguridad de tenofovir disoproxil fumarato en el contexto de HARVONI® y un estimulador farmacocinético (p. ej. ritonavir o cobicistat). La combinación se debe utilizar con precaución y con monitorización renal frecuente, si no se dispone de otras alternativas (ver sección 7.1).
Tipranavir potenciado con ritonavir	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Inducción de la glucoproteína P)	Se prevé que la administración concomitante de HARVONI® con tipranavir (potenciado con ritonavir) reduzca las concentraciones de ledipasvir, con la consiguiente disminución del efecto terapéutico de HARVONI®. No se recomienda dicha administración concomitante.
FÁRMACOS ANTIVIRALES CONTRA EL VIH: INHIBIDORES DE LA INTEGRASA		
Raltegravir (400 mg dos veces al día)/ ledipasvir (90 mg una vez al día) ^d	Raltegravir ↓ C _{max} 0,82 (0,66, 1,02) ↔ AUC 0,85 (0,70, 1,02) ↑ C _{min} 1,15 (0,90, 1,46) Ledipasvir ↔ C _{max} 0,92 (0,85, 1,00) ↔ AUC 0,91 (0,84, 1,00) ↔ C _{min} 0,89 (0,81, 0,98)	No es necesario ajustar la dosis de HARVONI® ni de raltegravir.
Raltegravir	Raltegravir	


GUSTAVO H. OSTUNI
 Apoderado
 D.N.I. 13.653.713

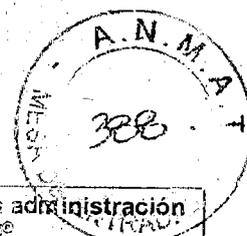

DR. NÉSTOR O. MANÓ 26
 FARMACÉUTICO - BIOQUÍMICO
 CO-DIRECTOR TÉCNICO
 IF-2017-23-170847-AR-DEMA#ANMAT



Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Recomendación relativa a la administración concomitante con HARVONI [®]
(400 mg dos veces al día)/ sofosbuvir (400 mg una vez al día) ^d	<p>↓ C_{max} 0,57 (0,44, 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59, 0,91) ↔ C_{min} 0,95 (0,81, 1,12)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C_{max} 0,87 (0,71, 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82, 1,09)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,09 (0,99, 1,19) ↔ AUC 1,02 (0,97, 1,08)</p>	
Elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato (150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg una vez al día)/ ledipasvir (90 mg una vez al día)/ sofosbuvir (400 mg una vez al día) ^e	<p>Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↔ Emtricitabina ↑ Tenofovir</p> <p><i>Observada:</i> Elvitegravir ↔ C_{max} 0,88 (0,82, 0,95) ↔ AUC 1,02 (0,95, 1,09) ↑ C_{min} 1,36 (1,23, 1,49)</p> <p>Cobicistat ↔ C_{max} 1,25 (1,18, 1,32) ↑ AUC 1,59 (1,49, 1,70) ↑ C_{min} 4,25 (3,47, 5,22)</p> <p>Ledipasvir ↑ C_{max} 1,63 (1,51, 1,75) ↑ AUC 1,78 (1,64, 1,94) ↑ C_{min} 1,91 (1,76, 2,08)</p> <p>Sofosbuvir ↑ C_{max} 1,33 (1,14, 1,56) ↑ AUC 1,36 (1,21, 1,52)</p> <p>GS-331007 ↑ C_{max} 1,33 (1,22, 1,44) ↑ AUC 1,44 (1,41, 1,48) ↑ C_{min} 1,53 (1,47, 1,59)</p>	<p>Quando se administra con elvitegravir/ cobicistat/ emtricitabina/ tenofovir disoproxil fumarato, se espera que HARVONI[®] aumente la concentración de tenofovir.</p> <p>No se ha establecido la seguridad de tenofovir disoproxil fumarato en el contexto de HARVONI[®] y un estimulador farmacocinético (p. ej. ritonavir o cobicistat).</p> <p>La combinación se debe utilizar con precaución y con monitorización renal frecuente, si no se dispone de otras alternativas (ver sección 7.1).</p>
Dolutegravir	<p>Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↔ Dolutegravir</p>	No es necesario ajustar la dosis.


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


DR. NESTOR O. MANÓ
 FARMACUTICO - BIOQUIMICO
 CO-DIRECTOR TÉCNICO
 IF-2017-23186817-APN-**DERM#ANMAT**



Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Recomendación relativa a la administración concomitante con HARVONI [®]
	↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	
SUPLEMENTOS A BASE DE PLANTAS		
Hierba de San Juan	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir → GS-331007 (inducción de la glucoproteína P)	HARVONI [®] está contraindicado con hierba de San Juan, un potente inductor de la glucoproteína P intestinal (ver sección 6).
INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA		
Rosuvastatina ^a	↑ Rosuvastatina (Inhibición de los transportadores de fármacos P ₁ AO y P ₁ CM).	La administración concomitante de HARVONI [®] con rosuvastatina puede aumentar significativamente la concentración de rosuvastatina (aumento de varias veces del AUC), lo que se asocia con un incremento del riesgo de miopatía, incluida rhabdomiolisis. La administración concomitante de HARVONI [®] con rosuvastatina está contraindicada (ver sección 6).
Pravastatina ^a	↑ Pravastatina	La administración concomitante de HARVONI [®] con pravastatina puede aumentar significativamente la concentración de pravastatina, lo que se asocia con un incremento del riesgo de miopatía. Se recomienda el control químico y bioquímico de estos pacientes, que pueden necesitar un ajuste de la dosis (ver sección 7.1).
Otras estatinas	<i>Prevista:</i> ↑ Estatinas	No se pueden excluir las interacciones con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa. Cuando se administran de forma concomitante con HARVONI [®] , se debe contemplar la administración de una dosis reducida de estatinas e instituir una vigilancia cuidadosa de las reacciones adversas a las estatinas (ver sección 7.1).
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS		
Metadona	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↔ Ledipasvir	No es necesario ajustar la dosis de HARVONI [®] ni de metadona.
Metadona (Tratamiento de	R-metadona ↔ C _{max} 0,99 (0,85, 1,16)	

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

Dr. NÉSTOR O. MANÓ
 FARMACÉUTICO - BIQUÍMICO
 CO-DIRECTOR TÉCNICO
 IF-2017-2317-001-7-ABN-
 DERM#ANMAT



Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Recomendación relativa a la administración concomitante con HARVONI®
mantenimiento con metadona [30 a 130 mg/día]/ sofosbuvir (400 mg una vez al día) ^d	<p>↔ AUC 1,01 (0,85, 1,21) ↔ C_{min} 0,94 (0,77, 1,14)</p> <p>S-metadona ↔ C_{max} 0,95 (0,79, 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77, 1,17) ↔ C_{min} 0,95 (0,74, 1,22)</p> <p>Sofosbuvir ↓ C_{max} 0,95 (0,68, 1,33) ↑ AUC 1,30 (1,00, 1,69)</p> <p>GS-331007 ↓ C_{max} 0,73 (0,65, 0,83) ↔ AUC 1,04 (0,89, 1,22)</p>	
INMUNOSUPRESORES		
Ciclosporina ^a	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↑ Ledipasvir ↔ Ciclosporina	No es necesario ajustar la dosis de HARVONI® ni de ciclosporina.
Ciclosporina (600 mg en dosis única)/ sofosbuvir (400 mg en dosis única) ^h	<p>Ciclosporina ↔ C_{max} 1,06 (0,94, 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85, 1,14)</p> <p>Sofosbuvir ↑ C_{max} 2,54 (1,87, 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26, 6,30)</p> <p>GS-331007 ↓ C_{max} 0,60 (0,53, 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90, 1,20)</p>	
Tacrolimús	Interacción no estudiada. <i>Prevista:</i> ↔ Ledipasvir	No es necesario ajustar la dosis de HARVONI® ni de tacrolimús.
Tacrolimús (5 mg en dosis única)/ sofosbuvir (400 mg en dosis única) ^h	<p>Tacrolimús ↓ C_{max} 0,73 (0,59, 0,90) ↑ AUC 1,09 (0,84, 1,40)</p> <p>Sofosbuvir ↓ C_{max} 0,97 (0,65, 1,43)</p>	

Gustavo H. Ostuni
Gustavo H. Ostuni
 Apoderado
 D.N.I. 13.623.713

[Firma]
DR. NESTOR S. MANÓ
 FARMACÉUTICO - BIQUÍMICO
 CO-DIRECTOR TÉCNICO 29
 M.N. 11.889 - L. 2340
 IF-2017-23170817-APN-DERM#ANMAT



Medicamento por áreas terapéuticas	Efectos sobre las concentraciones del medicamento. Cociente de las medias (intervalo de confianza del 90 %) para AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Recomendación relativa a la administración concomitante con HARVONI [®]
	↑ AUC 1,13 (0,81, 1,57) GS-331007 ↔ C _{max} 0,97 (0,83, 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87, 1,13)	
ANTICONCEPTIVOS ORALES		
Norgestimato/etinilestradiol (norgestimato 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinilestradiol 0,025 mg)/ ledipasvir (90 mg una vez al día) ^c	Norelgestromina ↔ C _{max} 1,02 (0,89, 1,16) ↔ AUC 1,03 (0,90, 1,16) ↔ C _{min} 1,09 (0,91, 1,31) Norgestrel ↔ C _{max} 1,03 (0,87, 1,20) ↔ AUC 0,99 (0,82, 1,20) ↔ C _{min} 1,00 (0,81, 1,23) Etinilestradiol ↑ C _{max} 1,40 (1,18, 1,66) ↔ AUC 1,20 (1,04, 1,39) ↔ C _{min} 0,98 (0,79, 1,22)	No es necesario ajustar la dosis de los anticonceptivos.
Norgestimato/etinilestradiol (norgestimato 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ etinilestradiol 0,025 mg)/ sofosbuvir (400 mg una vez al día) ^c	Norelgestromina ↔ C _{max} 1,07 (0,94, 1,22) ↔ AUC 1,06 (0,92, 1,21) ↔ C _{min} 1,07 (0,89, 1,28) Norgestrel ↔ C _{max} 1,18 (0,99, 1,41) ↑ AUC 1,19 (0,98, 1,45) ↑ C _{min} 1,23 (1,00, 1,51) Etinilestradiol ↔ C _{max} 1,15 (0,97, 1,36) ↔ AUC 1,09 (0,94, 1,26) ↔ C _{min} 0,99 (0,80, 1,23)	

- a. Cociente de las medias (IC del 90 %) de la farmacocinética de los medicamentos administrados de forma concomitante con los medicamentos del ensayo solos o combinados. Ausencia de efecto = 1,00.
- b. Todos los ensayos de interacciones se realizaron en voluntarios sanos.
- c. Administrado en forma de HARVONI[®].
- d. Límites de ausencia de interacción farmacocinética del 70-145 %.
- e. Estos son fármacos dentro de una clase donde se pudieron predecir interacciones similares.


GADOR S.A.
 Gustavo H. Ostari
 Apoderado
 C.N.I. 13.653.713


Dr. NÉSTOR O. MANÓ 30
 FARMACÉUTICO - BIQUÍMICO
 IF-2019-08100877-AGN/OERM#ANMAT
 M.N. 11.889 - L. 2340



- f. La administración escalonada (con 12 horas de intervalo) de atazanavir/ritonavir + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato o darunavir/ritonavir + emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato y HARVONI® ofreció resultados similares.
- g. Este estudio se realizó en presencia de otros dos fármacos antivirales de acción directa.
- h. Límite de bioequivalencia/equivalencia del 80-125%.

7.3 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

Ledipasvir

En los estudios con ratas y perros, no se identificaron órganos diana en términos de toxicidad con ledipasvir a exposiciones con un AUC aproximadamente 7 veces superior a la exposición humana con la dosis clínica recomendada.

Ledipasvir no fue genotóxico en una batería de pruebas *in vitro* o *in vivo* que incluía pruebas de mutagenicidad bacteriana, pruebas de aberración cromosómica con linfocitos de sangre periférica humana y pruebas de micronúcleos de ratas *in vivo*.

Ledipasvir no fue carcinogénico en un estudio de 6 meses de duración en ratones transgénicos rasH2 con exposiciones de hasta 26 veces superiores a la exposición humana. Se encuentra en marcha un estudio de carcinogenicidad en ratas:

Ledipasvir no produjo efectos adversos sobre el apareamiento y la fertilidad. En las ratas hembra, el número medio de cuerpos lúteos y lugares de implantación presentó una ligera reducción con exposiciones maternas 6 veces superiores a la exposición humana con la dosis clínica recomendada. En el nivel de ausencia de efectos observados, la exposición en términos de AUC a ledipasvir, en machos y hembras, respectivamente, fue unas 7 y 3 veces superior a la exposición humana con la dosis clínica recomendada.

No se observaron efectos teratogénicos en los estudios de toxicidad sobre el desarrollo en ratas y conejos con ledipasvir.

En un estudio pre y postnatal, con una dosis tóxica para la madre, la descendencia de ratas en fase de desarrollo presentó una reducción en las medias de peso corporal y de ganancia de peso corporal en relación con la exposición intrauterina (a través de la administración materna) y durante la lactancia (a través de la leche materna) a una exposición materna 4 veces superior a la exposición humana con la dosis clínica recomendada. No se produjeron efectos sobre la supervivencia, el desarrollo físico y comportamental ni el rendimiento reproductor en la descendencia a exposiciones maternas similares a la exposición humana con la dosis clínica recomendada.

Cuando se administró a ratas lactantes, ledipasvir se detectó en el plasma de sus crías lactantes, probablemente debido a su excreción a través de la leche.

Sofosbuvir

En los estudios de toxicidad a dosis repetidas en la rata y en el perro, las dosis elevadas de la mezcla diastereomérica 1:1 causaron efectos adversos hepáticos (perro) y cardíacos (rata) y reacciones gastrointestinales (perro). En los estudios en roedores no se pudo detectar la exposición a sofosbuvir, probablemente debido a la


GADOR S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apcoderado
D.N. 713


31
FARMACÉUTICO - BIOQUÍMICO
IF-2016-02-DIRECTOR TÉCNICO#ANMAT
M.N. 11.889 - L. 2346



elevada actividad de esterasas; no obstante, la exposición al metabolito principal GS-331007 a las dosis que causan efectos adversos fue 16 veces (rata) y 71 veces (perro) más alta que la exposición clínica a 400 mg de sofosbuvir. No se observaron hallazgos hepáticos ni cardíacos en los estudios de toxicidad crónica a exposiciones 5 veces (rata) y 16 veces (perro) más altas que la exposición clínica. No se observaron hallazgos hepáticos ni cardíacos en los estudios de carcinogenicidad de 2 años de duración a exposiciones 17 veces (ratón) y 9 veces (rata) más altas que la exposición clínica.

Sofosbuvir no fue genotóxico en una batería de pruebas *in vitro* o *in vivo* que incluía pruebas de mutagenicidad bacteriana, pruebas de aberración cromosómica con linfocitos de sangre periférica humana y pruebas de micronúcleos murinos *in vivo*.

Los estudios de carcinogenicidad en ratones y ratas no indican ningún potencial carcinogénico de sofosbuvir administrado a dosis de hasta 600 mg/kg/día a ratones y 750 mg/kg/día a ratas. La exposición a GS-331007 en estos estudios fue hasta 17 veces (ratón) y 9 veces (rata) más alta que la exposición clínica a 400 mg de sofosbuvir.

Sofosbuvir no tuvo efectos sobre la viabilidad fetoembrionaria ni la fertilidad en la rata y no fue teratogénico en los estudios de desarrollo en rata y conejo. No se notificaron efectos adversos sobre el comportamiento, la reproducción ni el desarrollo de la descendencia en ratas. En los estudios en conejos, la exposición a sofosbuvir fue 6 veces la exposición clínica esperada. En los estudios en ratas no se pudo determinar la exposición a sofosbuvir, pero los márgenes de exposición basados en el principal metabolito humano fueron aproximadamente 5 veces más altos que la exposición clínica a 400 mg de sofosbuvir.

El material derivado de sofosbuvir se transfirió a través de la placenta en las ratas gestantes y a la leche en las ratas lactantes.

7.4 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Mujeres en edad fértil / Anticoncepción en hombres y mujeres

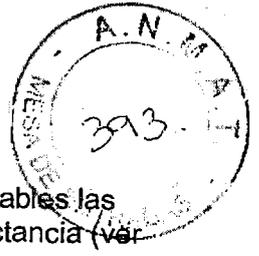
Cuando se utilice HARVONI® en combinación con ribavirina, se debe actuar con extrema precaución para evitar el embarazo tanto en las pacientes tratadas con este medicamento como en las parejas de sexo femenino de los pacientes varones. Se han demostrado efectos teratogénicos y/o embriocidas significativos en todas las especies animales expuestas a la ribavirina. Las mujeres en edad fértil o sus parejas de sexo masculino deben utilizar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento y el periodo de tiempo tras la finalización del mismo que aparece recomendado en la Información de Prescripción de ribavirina. Consultar la Información de Prescripción de la ribavirina para obtener información adicional.

Fertilidad

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


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.833.713


Dr. NESTOR O. MANÓ 32
FARMACÉUTICO - BIOQUÍMICO
CO-DIRECTOR APSN/DERM#ANMAT
M.N. 11.889 - L. 2340



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

Embarazo

No hay datos o estos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de ledipasvir, sofosbuvir o HARVONI[®] en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos en términos de toxicidad para la reproducción. No se han observado efectos significativos sobre el desarrollo fetal con ledipasvir o sofosbuvir en ratas y conejos. No obstante, no se han podido estimar por completo los márgenes de exposición alcanzados para sofosbuvir en la rata con respecto a la exposición en los seres humanos a la dosis clínica recomendada (ver sección 7.3).

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

Lactancia

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

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

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

Uso pediátrico

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

Uso geriátrico

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

Insuficiencia renal y insuficiencia hepática

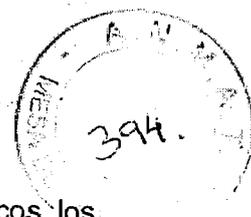
Ver secciones *Posología y forma de administración* (4) and *Farmacocinética* (3.2.2).

8. ESTUDIOS CLÍNICOS

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


GADOR S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
F. 13.833.713


Dr. NÉSTOR O. MANÓ 33
FARMACÉUTICO - N.º 10937 - A.P.N. N.º 10937
IF-2060 - CO-DIRECTOR TÉCNICO #ANMAT
M.N. 11.889 - L. 2340



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

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

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

Tabla 6: Características demográficas y basales del ensayo ION-3

Disposición de los pacientes	LDV/SOF 8 semanas (n = 215)	LDV/SOF + RBV 8 semanas (n = 215)	LDV/SOF 12 semanas (n = 216)	TOTAL (n = 647)
Edad (años): mediana (intervalo)	53 (22-75)	51 (21-71)	53 (20-71)	52 (20-75)
Sexo masculino	60 % (130)	54 % (117)	59 % (128)	58 % (375)
Raza:				
Negro/Afroamericano	21 % (45)	17 % (36)	19 % (42)	19 % (123)
Blanco	76 % (164)	81 % (176)	77 % (167)	78 % (507)
Genotipo 1a	80 % (171)	80 % (172)	80 % (172)	80 % (515) ^a
Genotipo de IL28 CC	26 % (56)	28 % (60)	26 % (56)	27 % (172)
<i>Puntuación de Metavir determinada por FibroTest^b</i>				
F0-F1	33 % (72)	38 % (81)	33 % (72)	35 % (225)
F2	30 % (65)	28 % (61)	30 % (65)	30 % (191)
F3-F4	36 % (77)	33 % (71)	37 % (79)	35 % (227)
No interpretable	<1 % (1)	1 % (2)	0 % (0)	<1 % (4)

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

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

Tabla 7: Tasas de respuesta en el ensayo ION-3

	LDV/SOF 8 semanas (n = 215)	LDV/SOF + RBV 8 semanas (n = 215)	LDV/SOF 12 semanas (n = 216)
RVS	94 % (202/215)	93 % (201/216)	96 % (208/216)
<i>Resultado para los pacientes sin RVS</i>			
Fracaso virológico durante el tratamiento	0/215	0/216	0/216
Recaída ^a	5 % (11/215)	4 % (9/214)	1 % (3/216)
Otros ^b	<1 % (2/215)	3 % (6/216)	2 % (5/216)
<i>Genotipo</i>			
Genotipo 1a	93 % (159/171)	92 % (159/172)	96 % (165/172)
Genotipo 1b	98 % (42/43)	95 % (42/44)	98 % (43/44)

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

GUSTAVO H. OSTUNI
 Apoderado
 D.N.I. 13.573.713

Dr. NESTOR O. MANÓ
 ID 2011029170817-BAEN-DEB#ANMAT
 CC-DIRECTOR TECNICO
 M.N. 11.889 - L. 2340



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

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

Tabla 8: Tasas de recaída según las características basales en el ensayo ION-3, población con fracaso virológico*

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

* Excluidos los pacientes perdidos para el seguimiento o que retiraron su consentimiento.

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

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

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

Tabla 9: Características demográficas y basales del ensayo ION-1

Disposición de los pacientes	LDV/SOF 12 semanas (n = 214)	LDV/SOF + RBV 12 semanas (n = 217)	LDV/SOF 24 semanas (n = 217)	LDV/SOF + RBV 24 semanas (n = 217)	TOTAL (n = 865)
Edad (años): mediana (intervalo)	52 (18-75)	52 (18-78)	53 (22-80)	53 (24-77)	52 (18-80)
Sexo masculino	59 % (127)	59 % (128)	64 % (139)	55 % (119)	59 % (513)
Raza: Negro/Afroamericano	11 % (24)	12 % (26)	15 % (32)	12 % (26)	12 % (108)
Blanco	87 % (187)	87 % (188)	82 % (177)	84 % (183)	85 % (735)
Genotipo 1a ^a	68 % (145)	68 % (148)	67 % (146)	66 % (143)	67 % (582)

GUSTAVO H. OSTUNI
GUSTAVO H. OSTUNI S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.572.000

NÉSTOR O. MANÓ
FARMACIA S.A.
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 11.689 - L. 2340



Disposición de los pacientes	LDV/SOF 12 semanas (n = 214)	LDV/SOF + RBV 12 semanas (n = 217)	LDV/SOF 24 semanas (n = 217)	LDV/SOF + RBV 24 semanas (n = 217)	TOTAL (n = 865)
Genotipo de IL28 CC	26 % (55)	35 % (75)	24 % (52)	34 % (73)	30 % (256)
<i>Puntuación de Metavir determinada por FibroTest*</i>					
F0-F1	27 % (57)	26 % (56)	29 % (62)	30 % (66)	28 % (241)
F2	26 % (56)	25 % (55)	22 % (47)	28 % (60)	25 % (218)
F3-F4	47 % (100)	48 % (104)	49 % (107)	42 % (91)	46 % (402)
No interpretable	<1 % (1)	1 % (2)	<1 % (1)	0 % (0)	<1 % (4)

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

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

Tabla 10: Tasas de respuesta en el ensayo ION-1

	LDV/SOF 12 semanas (n = 214)	LDV/SOF + RBV 12 semanas (n = 217)	LDV/SOF 24 semanas (n = 217)	LDV/SOF + RBV 24 semanas (n = 217)
RVS	99 % (210/213)	97 % (211/217)	98 % (213/217)	99 % (215/217)
<i>Resultado para los pacientes sin RVS</i>				
Fracaso virológico durante el tratamiento	0/213 ^a	0/217	<1 % (1/217)	0/216
Recaída ^b	<1 % (1/212)	0/217	<1 % (1/215)	0/216
Otros ^c	<1 % (2/213)	3 % (9/217)	<1 % (2/217)	<1 % (2/217)
<i>Tasas de RVS para subgrupos seleccionados</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>Cirrosis^d</i>				
No	99 % (176/177)	97 % (177/183)	98 % (181/184)	99 % (178/180)
Sí	94 % (32/34)	100 % (33/33)	97 % (32/33)	100 % (36/36)

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

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

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

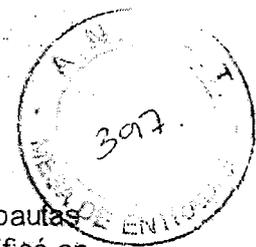
d. Se excluyó de este análisis de subgrupo a los pacientes que carecían de estado de cirrosis.

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

ION-2 fue un ensayo aleatorizado y abierto en el que se evaluaron 12 y 24 semanas de tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir con o sin ribavirina (aleatorizados 1:1:1:1) en pacientes infectados por VHC de genotipo 1 con o sin cirrosis en los que había

GADOR S.A.
 Gustavo H. Ostuni
 Apoderado
 D.N.I. 13.633

Dr. NÉSTOR O. MANÓ
 36
 IF-2017-23170817-3APN-DEMANMAT
 CO-DIRECTOR TÉCNICO
 M.N. 11.889 - L. 2340



fracasado el tratamiento previo con una pauta basada en interferón, incluidas pautas que contenían un inhibidor de la proteasa del VHC. La aleatorización se estratificó en función de la presencia o ausencia de cirrosis, del genotipo del VHC (1a frente a 1b) y de la respuesta al tratamiento previo contra el VHC (recada/rebote viral frente a ausencia de respuesta).

Tabla 11: Características demográficas y basales del ensayo ION-2

Disposición de los pacientes	LDV/SOF 12 semanas (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 12 semanas (n = 111)	LDV/SOF 24 semanas (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 24 semanas (n = 111)	TOTAL (n = 440)
Edad (años): mediana (intervalo)	56 (24-87)	57 (27-75)	56 (25-68)	56 (28-70)	56 (24-75)
Sexo masculino	68 % (74)	64 % (71)	68 % (74)	61 % (68)	65 % (287)
Raza:	22 % (24)	14 % (16)	16 % (17)	18 % (20)	18 % (77)
Negro/Afroamericano					
Blanco	77 % (84)	85 % (94)	83 % (91)	80 % (89)	81 % (358)
Genotipo 1a	79 % (86)	79 % (88)	78 % (85)	79 % (88)	79 % (347)
<i>Tratamiento previo contra el VHC</i>					
PEG-IFN + RBV	39 % (43)	42 % (47)	53 % (58)	53 % (59)	47 % (207) ^a
Inhibidor de la proteasa del VHC + PEG-IFN + RBV	61 % (66)	58 % (64)	46 % (50)	46 % (51)	53 % (231) ^a
Genotipo de IL28 CC	9 % (10)	10 % (11)	14 % (16)	16 % (18)	13 % (55)
<i>Puntuación de Metavir determinada por FibroTest^b</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)
No interpretable	0 % (0)	0 % (0)	2 % (2)	0 % (0)	<1 % (2)

a. Un paciente de los grupos de tratamiento de 24 semanas con LDV/SOF y un paciente del grupo de tratamiento de 24 semanas con LDV/SOF+RBV habían fracasado en un tratamiento previo con una pauta basada en interferón no pegilado.

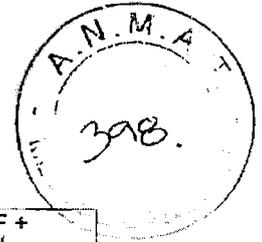
b. Los resultados del FibroTest no ausentes se relacionaron a las puntuaciones de Metavir del siguiente modo: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

Tabla 12: Tasas de respuesta en el ensayo ION-2

	LDV/SOF 12 semanas (n = 109)	LDV/SOF + RBV 12 semanas (n = 111)	LDV/SOF 24 semanas (n = 109)	LDV/SOF + RBV 24 semanas (n = 111)
RVS	94 % (102/109)	96 % (107/111)	99 % (108/109)	99 % (110/111)
<i>Resultado para los pacientes sin RVS</i>				
Fracaso virológico durante el tratamiento	0/109	0/111	0/109	<1 % (1/111)
Recaída ^a	6 % (7/108)	4 % (4/111)	0/109	0/110
Otros ^b	0/109	0/111	<1 % (1/109)	0/111
<i>Tasas de RVS para subgrupos seleccionados</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>Cirrosis</i>				
No	95 % (83/87)	100 % (88/88) ^c	99 % (85/86) ^c	99 % (88/89)

GADOR S.A.
 Gustavo H. Ostua
 Apodorado
 D.N.I. 13.613.7

Dr. NESTOR OJANO
 FARMACUTICO - BIQUIMICO
 CA. PRESERVA FARMACIA
 M.N. 11.889 - L. 2340



	LDV/SOF 12 semanas (n = 109)	LDV/SOF + RBV 12 semanas (n = 111)	LDV/SOF 24 semanas (n = 109)	LDV/SOF + RBV 24 semanas (n = 111)
Sí ^d	86 % (19/22)	82 % (18/22)	100 % (22/22)	100 % (22/22)
<i>Tratamiento previo contra el VHC</i>				
PEG-IFN + RBV	93 % (40/43)	96 % (45/47)	100 % (58/58)	98 % (58/59)
Inhibidor de la proteasa del VHC + PEG-IFN + RBV	94 % (62/66)	97 % (62/64)	98 % (49/50)	100 % (51/51)

- a. El denominador para la recaída es el número de pacientes con ARN del VHC <LidC en su última evaluación durante el tratamiento.
 b. Otros incluye a los pacientes que no lograron una RVS y no reunieron los criterios de fracaso virológico (p. ej., perdidos para el seguimiento).
 c. Se excluyó de este análisis de subgrupo a los pacientes que carecían de estado de cirrosis.
 d. Puntuación de Metavir = 4 o puntuación de Ishak ≥5 por biopsia hepática, o puntuación de FibroTest >0,75 y (APRI) >2.

En la Tabla 13 se muestran las tasas de recaída con las pautas de 12 semanas (con o sin ribavirina) para subgrupos seleccionados (ver también la sección "Efecto de las variantes basales del VHC asociadas con resistencia sobre el resultado del tratamiento"). En pacientes no cirróticos solo se produjeron recaídas en presencia de VAR de la NS5A basales y durante el tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir sin ribavirina. En pacientes cirróticos se produjeron recaídas con ambas pautas, y en ausencia y en presencia de VAR de la NS5A basales.

Tabla 13: Tasas de recaída para subgrupos seleccionados en el ensayo ION-2

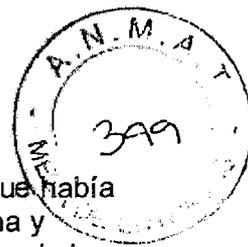
	LDV/SOF 12 semanas (n = 109)	LDV/SOF + RBV 12 semanas (n = 111)	LDV/SOF 24 semanas (n = 109)	LDV/SOF + RBV 24 semanas (n = 111)
Número de pacientes con respuesta al final del tratamiento	108	111	109	110
<i>Cirrosis</i>				
No	5 % (4/86) ^a	0 % (0/88) ^b	0 % (0/86) ^b	0 % (0/88)
Sí	14 % (3/22)	18 % (4/22)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

- a. Estos 4 pacientes no cirróticos con recaída tenían todos polimorfismos en la NS5A basal asociados con resistencia.
 b. Se excluyó del análisis de subgrupo a los pacientes que carecían de estado de cirrosis.
 c. El análisis (mediante secuenciación profunda) incluyó los polimorfismos asociados con resistencia de la NS5A que conferían un cambio >2,5 veces de la CE₅₀ (K24G/N/R, M28A/G/T, Q30E/G/H/L/K/R/T, L31I/F/M/V, P32L, S38F, H58D, A92K/T e Y93C/F/H/N/S para la infección por VHC de genotipo 1a y L31I/F/M/V, P32L, P58D, A92K e Y93C/H/N/S para la de genotipo 1b).
 d. 3/3 de estos pacientes tenían cirrosis.
 e. 0/4 de estos pacientes tenían cirrosis.
 f. Un paciente que logró una carga viral <LidC al final del tratamiento carecía de datos de NS5A basal y fue excluido del análisis.

Adultos previamente tratados con cirrosis – SIRIUS, genotipo 1


 GUSTAVO H. OSTUZZI
 Apoderado
 D.N.I. 13.673.712


 Dr. NÉSTOR O. MANÓ
 FARMACÉUTICO - BIOTECNOLÓGICO
 CO-DIRECTOR TÉCNICO
 IF-2017-23170817-APN-3000-SECRETARÍA DE SALUD



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

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

Las características demográficas y basales estaban equilibradas en ambos grupos de tratamiento. La mediana de la edad era 56 años (intervalo: 23 a 77); el 74% de los pacientes eran varones, el 97% blancos, el 63% tenían infección por VHC de genotipo 1a y el 94% tenían alelos IL28B no CC (CT o TT).

De los 155 pacientes enrolados, 1 paciente interrumpió el tratamiento mientras recibía placebo. De los 154 pacientes restantes, un total de 149 alcanzaron una RVS12 en ambos grupos de tratamiento: el 96% (74/77) de los pacientes del grupo tratado durante 12 semanas con ledipasvir/sofosbuvir con ribavirina y el 97% (75/77) de los pacientes del grupo tratado durante 24 semanas con ledipasvir/sofosbuvir. Los 5 pacientes que no alcanzaron la RVS12 recayeron tras haber presentado respuesta al final del tratamiento (ver la sección "Resistencia" -- "En ensayos clínicos" más arriba).

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

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

Adultos coinfectados por VHC/VIH – ION-4

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


GADOR S.A.
Gustavo H. Ostu
Apoderado
D.N.I. 13.633.713


DR. O. MANÓ
FARMACÉUTICO - BIQUÍMICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 11.889 - L. 2340
IF-2017-23170817-APN-DEMA#ANMAT



emtricitabina/tenofovir disoproxil fumarato, administrados con efavirenz, rilpivirina o raltegravir.

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

Tabla 14: Tasas de respuesta en el ensayo ION-4.

	LDV/SOF 12 semanas (n = 335)
RVS	99% (331/335) ^a
<i>Resultado para los pacientes sin RVS</i>	
Fracaso virológico durante el tratamiento	<2% (2/335)
Recaída ^b	3% (10/333)
Otros ^c	<1% (2/335)
<i>Tasas de RVS para subgrupos seleccionados</i>	
Pacientes con cirrosis	94% (53/67)
Pacientes previamente tratados con cirrosis	98% (46/47)

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

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

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

Adultos coinfectados por el VHC/VIH: ensayo ERADICATE

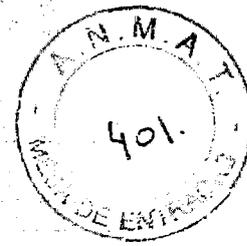
ERADICATE fue un ensayo abierto para evaluar 12 semanas de tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir en 50 pacientes con HCC de genotipo 1 coinfectados por VIH. Ninguno de los pacientes había recibido tratamiento previo contra el VHC ni padecía cirrosis, el 26 % (13/50) de los pacientes no habían recibido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

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

SOLAR-1 y SOLAR-2 fueron dos ensayos abiertos en los que se evaluaron 12 y 24 semanas de tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir en combinación con ribavirina en pacientes infectados por el VHC de genotipo 1 y 4 que se habían sometido a trasplante hepático y/o con hepatopatía descompensada. Los dos ensayos tenían un diseño idéntico. Se inscribió a los pacientes en uno de los siete grupos basándose en el estado de trasplante hepático y la gravedad de la insuficiencia hepática (véase la Tabla 15). Se excluyó a los pacientes con una puntuación CPT >12. En cada grupo, se aleatorizó a los pacientes en una proporción 1:1 para recibir ledipasvir/sofosbuvir con ribavirina durante 12 o 24 semanas.


ADOR S.A.
 Gustavo H. Ostua
 Apoderado
 D.N.I. 13.673.743


 Dr. CESAR J. MANÓ
 FARMACUTICO - BIQUIMICO
 COORDINADOR TECNICO
 IF-2017-23170617-AB85-DEB-ANMAT



Las características demográficas y basales estaban equilibradas en los grupos de tratamiento. De los 670 pacientes tratados, la mediana de la edad era de 59 años (intervalo: 21 a 81); el 77% de los pacientes eran hombres, el 91% blancos, la media del índice de masa corporal era 28 kg/m² (intervalo: 18 a 49 kg/m²); el 94% y el 6% presentaban infección por el VHC de genotipos 1 y 4, respectivamente; en el 78% de los pacientes fracasó un tratamiento previo para el VHC. Entre los pacientes con cirrosis descompensada (antes o después del trasplante), el 64% y el 36% eran de clase B y C de CPT en la selección, respectivamente, y el 24% presentaron una puntuación basal en el modelo de enfermedad hepática terminal (MELD, por sus siglas en inglés) superior a 15.

Tabla 15: Tasas de respuesta (RVS12) en el ensayo SOLAR-1 y SOLAR-2

	LDV/SOF+RBV 12 semanas (n = 307) ^{a,b}	LDV/SOF+RBV 24 semanas (n = 307) ^{a,b}
	RVS	RVS
Antes del trasplante		
CPT B	87% (45/52)	92% (46/50)
CPT C	88% (35/40)	83% (38/46)
Después del trasplante		
Puntuación de Metavir F0-F3	95% (94/99)	99% (99/100)
CPT A ^c	98% (55/56)	96% (51/53)
CPT B ^c	89% (41/46)	96% (43/45)
CPT C ^c	57% (4/7)	76% (7/9)
HCF	100% (7/7)	100% (4/4)

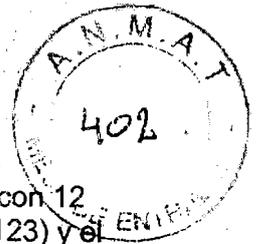
- a. Se excluyó a 12 pacientes trasplantados antes de la semana 12 después del tratamiento con ARN del VHC <LdC en la última medición previa al trasplante.
- b. Se excluyó a 2 pacientes que no presentaban cirrosis descompensada y que tampoco habían recibido un trasplante hepático porque no cumplían los criterios de inclusión para ninguno de los grupos de tratamiento.
- c. CPT = Child-Pugh-Turcotte. HCF = hepatitis colestásica fibrosante; CPT A = puntuación CPT 5-6 (compensada), CPT B = puntuación CPT 7-9 (descompensada), CPT C = puntuación CPT 10-12 (descompensada).

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

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


GABOR S.A.
 Gustavo H. Osturi
 Apoderado
 D.N.I. 13.673.242


GABOR S.A.
 Dr. NÉSTOR O. MANÓ 41
 FARMACÉUTICO - BIQUÍMICO
 C.O. PROFESIONAL Nº 17.001
 M.N. 11.869 - L. 2340



Cambio en la puntuación MELD: entre aquellos que alcanzaron una RVS12 con 12 semanas de tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir con ribavirina el 57% (70/123) y el 19% (23/123) presentaron una mejoría o una ausencia de cambios en la puntuación MELD desde la situación basal hasta la semana 12 después del tratamiento, respectivamente; de los 32 pacientes cuya puntuación MELD era ≥ 15 en la situación basal, el 59% (19/32) tenían una puntuación MELD < 15 en la semana 12 después del tratamiento. La mejoría observada en las puntuaciones MELD se debió en gran medida a mejorías en la bilirrubina total.

Cambio en la puntuación y la clase CPT: La mejoría observada en las puntuaciones CPT se debió en gran medida a mejorías en la bilirrubina total y en la albúmina.

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

Ledipasvir/sofosbuvir se ha evaluado para el tratamiento de la infección por genotipos distintos del 1 en pequeños ensayos de fase 2, tal como se resume a continuación.

En los ensayos clínicos se incluyeron a pacientes con o sin cirrosis, que no habían recibido tratamiento previo o con fracaso del tratamiento anterior tras el tratamiento con PEG-IFN + ribavirina +/- un inhibidor de la proteasa del VHC.

Para la infección por el genotipo 2, 4, 5 y 6, el tratamiento consistió en ledipasvir/sofosbuvir sin ribavirina, administrado durante 12 semanas (Tabla 16). Para la infección por el genotipo 3, se administró ledipasvir/sofosbuvir con o sin ribavirina, también durante 12 semanas (Tabla 17).

Tabla 16: 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 ^a	RVS12		Recaída ^b
				Global	Cirrosis	
Ensayo 1468 (LEPTON)	2	26	19% (5/26)	93% (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 $< \text{LidC}$ en su última evaluación durante el tratamiento.

Tabla 17: 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 ^a	RVS	Recaída ^a
<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

Gustavo H. Ostu...
GADOR S.A.
 Gustavo H. Ostu...
 Apoderado
 D.N.I. 13.673.741

DR. NESTOR O. MAN...
DR. NESTOR O. MAN...
 FARMACÉUTICO - BIQUÍMICO
 IF-2017-23...
 M.N. 11.089 - L. 2340



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

9. REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

La evaluación de la seguridad de ledipasvir/sofosbuvir se basa en los datos combinados de tres ensayos clínicos de fase 3 (ION-3, ION-1 e ION-2) en los que participaron 215, 539 y 326 pacientes que recibieron ledipasvir/sofosbuvir durante 8, 12 y 24 semanas, respectivamente, y 216, 328 y 328 pacientes que recibieron un tratamiento combinado de ledipasvir/sofosbuvir + ribavirina durante 8, 12 y 24 semanas, respectivamente. Estos ensayos no incluyeron ningún grupo de referencia que no recibiera ledipasvir/sofosbuvir. Otros datos adicionales incluyeron una comparación con doble enmascaramiento de la seguridad de ledipasvir/sofosbuvir (12 semanas) y placebo en 155 pacientes cirróticos (ver sección 8).

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.

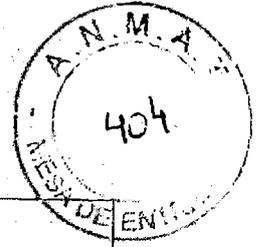
Se han identificado las siguientes reacciones adversas con HARVONI® (Tabla 18). Las reacciones adversas se incluyen a continuación según el sistema de clasificación de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen del siguiente modo: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), 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 18: 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
Frecuencia desconocida	angioedema


GADOR S.A.
Gustavo H. Osti
Apoderado
D.N.I. 13.873.77


Dr. NÉSTOR O. MANÓ⁶³
ASOCIACIÓN ARGENTINA DE DERMATOLOGÍA
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 11.889 - L. 2340



Frecuencia	Reacción adversa medicamentosa
<i>Trastornos generales:</i>	
Muy frecuentes	Fatiga

Pacientes 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 pacientes 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.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de HARVONI® en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Arritmias cardíacas

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

Notificación de Sospecha de Reacciones Adversas:

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

http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html y/o al Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A. vía email a farmacovigilancia@gador.com o telefónicamente al 0800-220-2273.

GADOR S.A.
Gustavo H. Osti
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

Dr. NÉSTOR O. MAMÍ
FARMACUTICO - BIOQUIMICO
IF-2017-2310819-APN-DRMGA-ANMAT
M.N. 11.889 - L. 2340



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) 4654-5648/4658-7777.

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."

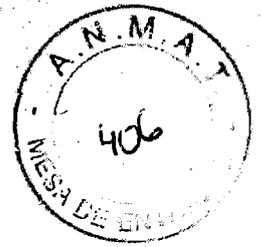
"MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

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.


GADOR S.A.
Gustavo H. Osti
Apoderado
D.N.I. 13.653.744


DR. FEDERICO S. MANÓ
FARMACÉUTICO - BIQUÍMICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO #ANMAT
M.N. 11.889 - L. 2340
IF-2017-23170817-APN/TEC/PRO#ANMAT



Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 58.113

Fecha de última revisión: / /

AR-MAY17-EU-MAY17



GUSTAVO H. OSTUNI
Apoderado
D.N.I. 13.553.713


~~GUSTAVO H. OSTUNI~~
DR. NÉSTOR O. MANÓ
FARMACÉUTICO - BIQUÍMICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 11.889 - L. 2340



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-23170817-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 5 de Octubre de 2017

Referencia: prospectos 6643-17-5 Certif 58113

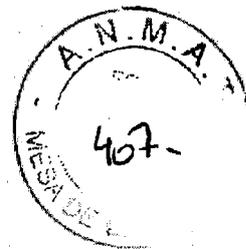
El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 46 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 3071517564
Date: 2017.10.05 11:00:47 -03'00'

Aralia Claudia Sabattini
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
3071517564
Date: 2017.10.05 11:00:48 -03'00'

ORIGINAL



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

HARVONI®

LEDIPASVIR 90 mg- SOFOSBUVIR 400 mg

Venta bajo receta archivada

Comprimidos recubiertos

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Ledipasvir 90 mg
Sofosbuvir 300 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.

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

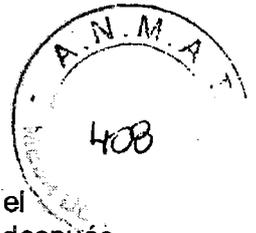
Embarazo y anticoncepción

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. 13.673.71


GADOR S.A.
Dr. NÉSTOR O. MANÓ
FARMACÉUTICO - BIOQUÍMICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 1.889.1.230
IF-2017-23171065-APN-DERM#ANMAT



- 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 de 18 años de edad y mayores.

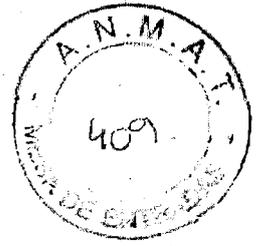
La hepatitis C es una infección viral del hígado. Los principios activos del medicamento actúan conjuntamente bloqueando dos proteínas diferentes que el virus necesita para crecer y reproducirse, lo que permite eliminar la infección permanentemente del organismo.

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.


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


GADOR S.A.
Dr. NÉSTOR D. MANÓ
FARMACÉUTICO - BIQUÍMICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 11.559
IF-2017-23171065-APN-DE#ANMAT



¿Quiénes no deben tomar HARVONI®?

No tome HARVONI®

- Si es alérgico a ledipasvir, sofosbuvir o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6 de este prospecto).
→ Si este es su caso, **no tome HARVONI® e informe a su médico inmediatamente.**
- Si está tomando actualmente alguno de los siguientes medicamentos:
 - rifampicina y rifabutina (antibióticos utilizados para tratar infecciones, incluida la tuberculosis).
 - hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*, medicamento a base de plantas utilizado para tratar la depresión).
 - carbamazepina, fenobarbital y fentoina (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 y adolescentes menores de 18 años. No se ha estudiado todavía el uso de HARVONI® en niños y adolescentes.

¿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, 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:


GADON S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.633.713


GADON S.A.
Dr. NÉSTOR O. MANÓ
FARMACÉUTICO - BIQUÍMICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 11.889
IF-2017-23171065-APN-DERM#ANMAT



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

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

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

Análisis de sangre

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

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).

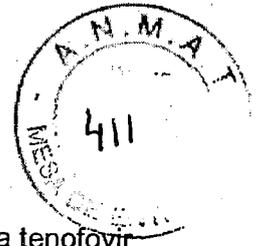
Estos medicamentos pueden hacer que HARVONI® funcione peor o pueden empeorar los posibles efectos adversos de los medicamentos.

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

- **amiodarona**, utilizada para tratar el ritmo cardíaco irregular;


GUSTAVO H. OSTUNI
GUSTAVO H. OSTUNI S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
N.I. 13.653


DR. NESTOR O. MANÓ
FARMACÉUTICO - BIQUÍMICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
IF-2017-23171065-APN-DEPM#ANMAT



- **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;
- **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 H₂ (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®.


GADCO S.A.
Gustavo H. Osti
Apoderado
D.N.I. 13.677.77


Dr. NÉSTOR O. MANGI
FARMACÉUTICO - BIOQUÍMICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO ANMAT
IF-2017-23171065-AGN/REG#ANMAT
M.N. 11.889 - L. 2340



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

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

Si toma más HARVONI® del que debe

Si toma accidentalmente una cantidad mayor que la dosis recomendada, se debe poner en contacto inmediatamente con su médico o el servicio de urgencias más cercano para que le 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).

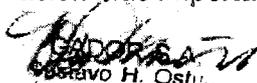
No interrumpa el tratamiento con HARVONI®

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®?"


Gustavo H. Ostu
Apoderado
D.N.I. 13.633.712


Dr. NÉSTOR O. MANÓ
FARMACÉUTICO - BIQUÍMICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
IF-2017-23 M.1065-009 NED/38M#ANMAT



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:

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

La frecuencia de los siguientes efectos adversos es desconocida (no se puede estimar la frecuencia 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.
- "Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de la 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.


GADOR S.A.
Gustavo H. Osturi
Apoderado
D.N.I. 13.673.7


DIRECTOR TÉCNICO
FARMACÉUTICO - MÉDICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO

IF-2017-23171065-APN-#DERM#ANMAT



Conservación de HARVONI®

Conservar a temperatura inferior a 30°C.

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.

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.

© 2017 Gilead Sciences, Inc. Todos los derechos reservados.

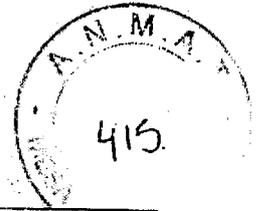
AR-MAY17-EU-MAY17


Gustavo H. Ostuni


FERNANDO S. MANÓ
FARMACÉUTICO - BIOQUÍMICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 11.889 - L. 2340

54

IF-2017-23171065-APN-DERM#ANMAT



"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, Carrigrohilly, County Cork, Irlanda.

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

Directora Técnica: Olga N. Greco, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 58.113

Fecha de última revisión: / /

Gustavo H. Osturi
Apoderado
D.N.I. 13.633.713

FARMACÉUTICO - FISIQUÍMICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
M.N. 11.889 - L. 2340



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2017-23171065-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 5 de Octubre de 2017

Referencia: inf pacientes 6643-17-5 Certif 58113

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.10.05 11:01:59 -03'00'

Anaía Claudia Sabattini
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.10.05 11:01:59 -03'00'