

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Harvoni 90 mg/400 mg филмирани таблетки

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 90 mg ледипасвир (ledipasvir) и 400 mg софосбувир (sofosbuvir).

Помощни вещества с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 156,8 mg лактоза (като монохидрат) и 261 микрограма сънсет жълто FCF алуминиев лак.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка.

Оранжева филмирана таблетка с форма на диамант, с размери 19 mm x 10 mm, с вдлъбнато релефно означение „GSI“ от едната страна и „7985“ от другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Harvoni е показан за лечение на хроничен хепатит С (*chronic hepatitis C*, СНС) при възрастни (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.1).

За специфичната активност в зависимост от генотипа на вируса на хепатит С (*hepatitis C virus*, HCV) вижте точки 4.4 и 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Лечението с Harvoni трябва да се започва и проследява от лекар с опит в лечението на пациенти с СНС.

Дозировка

Препоръчителната доза на Harvoni е една таблетка, един път дневно, със или без храна (вж. точка 5.2).

Таблица 1: Препоръчителна продължителност на лечението с Harvoni и препоръчителната употреба на комбинирана терапия с рибавирин за определени подгрупи

Популация пациенти*	Лечение и продължителност
<i>Пациенти с хроничен хепатит С (CHC) генотип 1, 4, 5 или 6</i>	
Пациенти без цироза	Harvoni за 12 седмици. - Евентуално Harvoni за 8 седмици при нелекувани преди това пациенти, инфектирани с генотип 1 (вж. точка 5.1, проучване ION-3). - Евентуално Harvoni + рибавирин за 12 седмици или Harvoni (без рибавирин) за 24 седмици при лекувани преди това пациенти, които нямат сигурни опции за последващо повторно лечение (вж. точка 4.4).
Пациенти с компенсирана цироза	Harvoni + рибавирин за 12 седмици или Harvoni (без рибавирин) за 24 седмици. - Евентуално Harvoni (без рибавирин) за 12 седмици при пациенти, за които се смята, че са с нисък риск от клинична прогресия на заболяването и които имат опции за последващо повторно лечение (вж. точка 4.4).
Пациенти, които са след чернодробна трансплантация без цироза или с компенсирана цироза	Harvoni + рибавирин за 12 седмици (вж. точка 5.1). - Евентуално Harvoni (без рибавирин) за 12 седмици (при пациенти без цироза) или 24 седмици (при пациенти с цироза), при пациенти, които са неподходящи за, или имат непоносимост към рибавирин.
Пациенти с декомпенсирана цироза, независимо от статуса на трансплантация	Harvoni + рибавирин за 12 седмици (вж. точка 4.4 и 5.1). - Евентуално Harvoni (без рибавирин) за 24 седмици при пациенти, които са подходящи за, или имат непоносимост към рибавирин.
<i>Пациенти с CHC генотип 3</i>	
Пациенти с компенсирана цироза и/или с неуспешна предходна терапия	Harvoni + рибавирин за 24 седмици (вж. точки 4.4 и 5.1)

* Включва пациенти с коинфекция с вирус на човешкия имунодефицит (HIV).

Когато Harvoni се използва в комбинация с рибавирин, вижте също Кратката характеристика на продукта рибавирин.

При пациенти без декомпенсирана цироза, налагаща добавяне на рибавирин към схемата им на лечение (вж. Таблица 1), дневната доза на рибавирин се базира на телесното тегло ($< 75 \text{ kg} = 1\,000 \text{ mg}$ и $\geq 75 \text{ kg} = 1\,200 \text{ mg}$) и се прилага перорално в два отделни приема с храна.

При пациенти с декомпенсирана цироза рибавирин трябва да се прилага в начална доза от 600 mg, прилагана като разделена дневна доза. Ако началната доза се понася добре, дозата може да се титрира до максимум 1 000 - 1 200 mg дневно (1 000 mg за пациенти с телесно тегло $< 75 \text{ kg}$ и 1 200 mg за пациенти с телесно тегло $\geq 75 \text{ kg}$). Ако началната доза не се понася, тя трябва да се понижи според клиничните показания, на база на нивата на хемоглобин.

Промяна на дозата на рибавирин при пациенти, приемащи 1 000 - 1 200 mg дневно

Ако Harvoni се използва в комбинация с рибавирин и определен пациент получи тежка нежелана реакция, потенциално свързана с рибавирин, дозата на рибавирин трябва да бъде променена или да се спре приложението му, ако е уместно, докато нежеланата реакция отслабне или намалее по тежест. Таблица 2 дава указания за промяна на дозата и спиране приложението в зависимост от концентрацията на хемоглобина и сърдечния статус на пациента.

Таблица 2: Указания за промяна на дозата на рибавирин при едновременно приложение с Harvoni

Лабораторни стойности	Намалете дозата на рибавирин до 600 mg/ден, ако:	Спрете приложението на рибавирин, ако:
Хемоглобин при пациенти без сърдечно заболяване	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Хемоглобин при пациенти с анамнеза за стабилно протичащо сърдечно заболяване	≥ 2 g/dl спад на хемоглобина в хода на който и да е 4-седмичен период от лечението	< 12 g/dl въпреки 4 седмично лечение с намалена доза

След като веднъж приложението на рибавирин е спряно временно вследствие на отклонения в лабораторните показатели или клинични прояви, може да бъде направен опит за подновяването му с доза 600 mg дневно, която по-късно да бъде повишена до 800 mg дневно. Въпреки това, не се препоръчва дозата на рибавирин да се увеличава до първоначално назначената доза (1 000 mg до 1 200 mg дневно).

Пациентите трябва да бъдат инструктирани, че ако повърнат в рамките на 5 часа след приема на дозата, трябва да приемат една допълнителна таблетка. Ако повърнат след повече от 5 часа след приема на дозата, не трябва да приемат допълнителна таблетка (вж. точка 5.1).

Ако се пропусне доза и не са изминали повече от 18 часа от обичайното време за прием, пациентите трябва да бъдат инструктирани да приемат таблетката възможно най-скоро и след това да приемат следващата доза в обичайното време. Ако са изминали повече от 18 часа, пациентите трябва да бъдат инструктирани да изчакат и да приемат следващата доза в обичайното време. Пациентите трябва да бъдат инструктирани да не приемат двойна доза.

Старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата на Harvoni при пациенти с леко до умерено бъбречно увреждане. Безопасността на ледипасвир/софосбувир не е оценена при пациенти с тежко бъбречно увреждане (изчислена скорост на гломерулна филтрация [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) или терминална бъбречна недостатъчност (ТБН), налагаща хемодиализа (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се налага коригиране на дозата на Harvoni при пациенти с леко, умерено или тежко чернодробно увреждане (Child-Pugh-Turcotte [CPT] клас A, B или C) (вж. точка 5.2). Безопасността и ефикасността на ледипасвир/софосбувир са установени при пациенти с декомпенсирана цироза (вж. точка 5.1).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Harvoni при деца и юноши на възраст под 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

За перорално приложение.

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да поглъщат таблетката цяла, със или без храна. Препоръчва се филмираната таблетка да не се дъвче или разтрошава поради горчивия ѝ вкус (вж. точка 5.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активните вещества или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Едновременно приложение с розувастатин (вж. точка 4.5).

Употреба с мощни индуктори на P-gp

Лекарствени продукти, които са мощни индуктори на Р-гликопротеина (Р-gp) в червата (рифампицин, рифабутин, жълт кантарион [*Hypericum perforatum*], карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин). Едновременното приложение ще намали значително плазмените концентрации на ледипасвир и софосбувир и би могло да доведе до загуба на ефикасност на Harvoni (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Harvoni не трябва да се прилага едновременно с други лекарствени продукти, които съдържат софосбувир.

Специфична активност в зависимост от генотипа

По отношение на препоръчителните схеми при различни HCV генотипи, вижте точка 4.2. По отношение на специфичната вирусологична и клинична активност в зависимост от генотипа, вижте точка 5.1.

Клиничните данни в подкрепа на употребата на Harvoni при пациенти, инфектирани с HCV генотип 3, са ограничени (вж. точка 5.1). Не е проучвана относителната ефикасност на 12-седмична схема на лечение, включваща ледипасвир/софосбувир + рибавирин, в сравнение с 24-седмична схема на лечение, включваща софосбувир + рибавирин. Препоръчва се консервативна терапия с продължителност 24 седмици при всички лекувани преди това пациенти с генотип 3 и нелекуваните преди това пациенти с генотип 3 с цироза (вж. точка 4.2).

Клиничните данни в подкрепа на употребата на Harvoni при пациенти, инфектирани с HCV генотип 2 и 6, са ограничени (вж. точка 5.1).

Тежка брадикардия и сърдечен блок

Наблюдавани са случаи на тежка форма на брадикардия и сърдечен блок при употреба на Harvoni с едновременно прилаган амиодарон, със или без други лекарства, които понижават сърдечната честота. Механизмът не е установен.

Едновременното приложение на амиодарон е ограничено посредством клиничното разработване на софосбувир плюс директно действащи антивирусни средства (DAA). Случаите са потенциално животозастрашаващи, поради това амиодарон трябва да се използва при пациенти, приемащи Harvoni, само когато имат непоносимост към други алтернативни антиаритмични лекарства или те са противопоказани.

Ако едновременното приложение на амиодарон се счита за необходимо, се препоръчва внимателно проследяване на пациентите при започване на лечение с Harvoni. Пациентите, за които е определено, че са изложени на висок риск от брадиаритмия, трябва да се наблюдават непрекъснато в продължение на 48 часа в подходяща клинична среда.

Поради дългия полуживот на амиодарон трябва да се извърши и подходящо проследяване при пациентите, които са преустановили приема на амиодарон в рамките на предходните няколко месеца и на които предстои прием на Harvoni.

Всички пациенти, приемащи Harvoni в комбинация с амиодарон, със или без други лекарства, които понижават сърдечната честота, трябва също да бъдат предупредени за симптомите на брадикардия и сърдечен блок и да им бъде препоръчано незабавно да потърсят медицинска помощ, ако ги получат.

Лечение на пациенти с предходна експозиция на директно действащи срещу HCV антивирусни средства

При пациенти с неуспех от лечението с ледипасвир/софосбувир в повечето от случаите се наблюдава селектиране на NS5A мутации на резистентност, които впоследствие понижават чувствителността към ледипасвир (вж. точка 5.1). Ограничени данни показват, че подобни NS5A мутации са необратими в хода на дългосрочното проследяване. Понастоящем липсват данни, които да подкрепят ефективността на повторното лечение при пациенти, които са имали неуспешно лечение с ледипасвир/софосбувир с последваща схема на лечение, която включва NS5A инхибитор. Също така, понастоящем липсват данни, които да подкрепят ефективността на NS3/4A протеазните инхибитори при пациенти, които преди това са имали неуспешна предходна терапия, включваща NS3/4A протеазен инхибитор. По тази причина е възможно такива пациенти да зависят от други класове лекарства за преодоляване на инфекцията с HCV. Следователно, трябва да се обмисли по-продължително лечение при пациентите, които нямат сигурни опции за последващо повторно лечение.

Бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата на Harvoni при пациенти с лек или умерен бъбречно увреждане. Безопасността на Harvoni не е оценена при пациенти с тежко бъбречно увреждане (изчислена скорост на гломерулна филтрация [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) или терминална бъбречна недостатъчност (ТБН), налагаща хемодиализа. Когато Harvoni се използва в комбинация с рибавирин, вижте също Кратката характеристика на продукта рибавирин за пациенти с креатининов клирънс (CrCl) < 50 ml/min (вж. точка 5.2).

Пациенти с декомпенсирана цироза и/или пациенти, чакащи за чернодробна трансплантация, или след чернодробна трансплантация

Ефикасността на ледипасвир/софосбувир при пациенти с инфекция с HCV генотип 5 и генотип 6 с декомпенсирана цироза и/или при пациенти, чакащи за чернодробна трансплантация, или след чернодробна трансплантация не е проучена. Лечението с Harvoni трябва да се води от оценка на възможните ползи и рискове за отделния пациент.

Употреба с умерени индуктори на P-gp

Лекарствени продукти, които са умерени индуктори на P-gp в червата (напр. окскарбамазепин), могат да намалят плазмените концентрации на ледипасвир и софосбувир, което да доведе до намален терапевтичен ефект на Harvoni. Едновременното приложение на такива лекарствени продукти не се препоръчва с Harvoni (вж. точка 4.5).

Употреба с определени антиретровирусни схеми при лечение на HIV

Доказано е, че Harvoni увеличава експозицията към тенофовир, особено когато се използва съвместно със схема за лечение на HIV, съдържаща тенофовир дизопроксил фумарат и фармакокинетичен енхансер (ритонавир или кобицистат). Безопасността на тенофовир дизопроксил фумарат при наличие на Harvoni и фармакокинетичен енхансер, не е установена. Възможните рискове и ползи, свързани със съвместното приложение на Harvoni в комбинирана таблетка с фиксирани дози, съдържаща елвитегравир/кобицистат/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат или тенофовир дизопроксил фумарат, прилагани в комбинация с потенциран HIV протеазен инхибитор (напр. атазанавир или дарунавир), трябва да се преценят, особено при пациенти с увеличен риск от бъбречна дисфункция. Пациенти, получаващи Harvoni едновременно с елвитегравир/кобицистат/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат или с тенофовир дизопроксил фумарат и потенциран HIV протеазен инхибитор, трябва да се наблюдават за свързани с тенофовир нежелани реакции. Вижте Кратката характеристика на тенофовир дизопроксил фумарат, емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат или елвитегравир/кобицистат/емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат за препоръки относно наблюдението на бъбречната функция.

Употреба с инхибитори на HMG-CoA редуктазата

Едновременното приложение на Harvoni и инхибитори на HMG-CoA редуктазата (статици) може значително да повиши концентрацията на статина, което повишава риска от миопатия и рабдомиолиза (вж. точка 4.5).

Коинфекция с HCV/HBV (хепатит В вирус)

По време на или след лечение с директно действащи антивирусни средства са съобщени случаи на реактивация на вирус на хепатит В (HBV), някои от тях фатални. При всички пациенти трябва да се направи скрининг за HBV преди започване на терапията. При коинфектираните с HCV/HBV пациенти има риск от реактивация на HBV и следва да бъдат наблюдавани и контролирани според актуалните клинични ръководства.

Педиатрична популация

Harvoni не се препоръчва за употреба при деца и юноши под 18 годишна възраст, поради липса на данни за безопасността и ефикасността в тази популация.

Помощни вещества

Harvoni съдържа азо багрилото сънсет жълто FCF алуминиев лак (E110), което може да предизвика алергични реакции. Също така съдържа и лактоза. Следователно, пациентите с редки наследствени заболявания, свързани с галактозна непоносимост, Lapp лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция, не трябва да приемат този лекарствен продукт.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Тъй като Harvoni съдържа ледипасвир и софосбувир, всякакви взаимодействия, установени с тези активни вещества поотделно, могат да се развият с Harvoni.

Възможност Harvoni да повлияе други лекарствени продукти

Ледипасвир е *in vitro* инхибитор на лекарствения транспортер P-гр и на протеина на резистентност на рак на гърдата (*breast cancer resistance protein*, BCRP) и може да повиши чревната абсорбция на едновременно прилагани субстрати на тези транспортери. *In vitro* данни показват, че е възможно ледипасвир да бъде слаб индуктор на метаболизиращи ензими като CYP3A4, CYP2C и UGT1A1. Плазмените концентрации на веществата, които са субстрати на тези ензими може да се понижат, когато се прилагат едновременно с ледипасвир/софосбувир. *In vitro* ледипасвир инхибира чревните CYP3A4 и UGT1A1. Лекарствените продукти, които имат тесен терапевтичен спектър и които се метаболизират от тези изоензими трябва да се използват с повишено внимание и да се проследяват внимателно.

Възможност други лекарствени продукти да повлияят Harvoni

Ледипасвир и софосбувир са субстрати на лекарствения транспортер P-гр и на BCRP, докато GS-331007 не е.

Лекарствените продукти, които са мощни индуктори на P-гр (рифампицин, рифабутин, жълт кантарион, карбамазепин, фенobarбитал и фенитоин), могат значително да намалят плазмените концентрации на ледипасвир и софосбувир, което да доведе до намален терапевтичен ефект на ледипасвир/софосбувир и по тази причина са противопоказани с Harvoni (вж. точка 4.3). Лекарствените продукти, които са умерени индуктори на P-гр в червата (напр. окскарбазепин), могат да намалят плазмените концентрации на ледипасвир и софосбувир, което да доведе до намален терапевтичен ефект на Harvoni. Едновременното приложение с такива лекарствени продукти не се препоръчва с Harvoni (вж. точка 4.4). Едновременното приложение с лекарствени продукти, които инхибират P-гр и/или BCRP може да повиши плазмените концентрации на ледипасвир и софосбувир без повишение на плазмената концентрация на GS-331007; Harvoni може да се прилага едновременно с инхибитори на P-гр и/или BCRP. Не се очакват клинично значими лекарствени взаимодействия с ледипасвир/софосбувир, които да са медираны от CYP450 ензими или UGT1A1 ензими.

Пациенти, лекувани с антагонисти на витамин К

Тъй като чернодробната функция може да се промени по време на лечението с Harvoni, препоръчва се внимателно проследяване на стойностите на международното нормализирано съотношение (INR).

Взаимодействия между Harvoni и други лекарствени продукти

Таблица 3 предоставя списък на установени или потенциални клинично значими лекарствени взаимодействия (където 90% доверителен интервал [ДИ] на съотношението на средната геометрична стойност на най-малките квадрати [GLSM] е в рамките на „↔“, по-голям „↑“ или по-малък „↓“ от предварително определените граници на еквивалентност). Описаните лекарствени взаимодействия се базират на проучвания, проведени с ледипасвир/софосбувир или с ледипасвир и софосбувир като отделни средства, или са предвидими лекарствени взаимодействия, които могат да се изявят при употреба на ледипасвир/софосбувир. Таблицата не е изчерпателна.

Таблица 3: Взаимодействия между Harvoni и други лекарствени продукти

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) за AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, б}	Препоръки относно едновременното приложение с Harvoni
СРЕДСТВА, ПОНИЖАВАЩИ КИСЕЛИННОСТТА		
<i>Антиацидни средства</i>		Разтворимостта на ледипасвир се намалява при повишаване на pH. Очаква се лекарствените продукти, които повишават стомашното pH, да намаляват концентрация на ледипасвир. Препоръчва се да има интервал от 4 часа между приемите на Harvoni и антиацидното средство.
напр. алуминиев хидроксид или магнезиев хидроксид; калциев карбонат	Не е проучено взаимодействието. <i>Очаквано:</i> ↓ Ледипасвир ↔ Софосбувир ↔ GS-331007 (Повишение на стомашното pH)	
<i>H₂-рецепторни антагонисти</i>		Възможно е H ₂ -рецепторните антагонисти да се прилагат по едно и също или различно време с Harvoni в доза, която не надвишава дозите, сравними с фамотидин 40 mg два пъти дневно.
Фамотидин (40 mg единична доза)/ ледипасвир (90 mg единична доза) ^в / софосбувир (400 mg единична доза) ^{в, г} Едновременно приложение на фамотидин и Harvoni ^г Циметидин ^д Низатидин ^д Ранитидин ^д	Ледипасвир ↓ C _{max} 0,80 (0,69; 0,93) ↔ AUC 0,89 (0,76; 1,06) Софосбувир ↑ 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) (Повишение на стомашното pH)	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) за AUC, C _{max} , C _{min} ^{а, б}	Препоръки относно едновременното приложение с Harvoni
Фамотидин (40 mg единична доза)/ ледипасвир (90 mg единична доза) ^в / софосбувир (400 mg единична доза) ^{в, г} Прием на фамотидин 12 часа преди Harvoni ^г	Ледипасвир ↓ C _{max} 0,83 (0,69; 1,00) ↔ AUC 0,98 (0,80; 1,20) Софосбувир ↔ 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) (Повишение на стомашното pH)	Дози с инхибитор на протонната помпа, сравними с омепразол 20 mg могат да бъдат прилагани едновременно с Harvoni. Инхибиторите на протонната помпа не трябва да бъдат приемани преди Harvoni.
Инхибитори на протонната помпа		
Омепразол (20 mg един път дневно)/ ледипасвир (90 mg единична доза) ^в / софосбувир (400 mg единична доза) ^в Едновременно приложение на омепразол с Harvoni Ланзопразол ^д Рабепразол ^д Пантопризол ^д Езомепразол ^д	Ледипасвир ↓ C _{max} 0,89 (0,61; 1,30) ↓ AUC 0,96 (0,66; 1,39) Софосбувир ↔ C _{max} 1,12 (0,88; 1,42) ↔ AUC 1,00 (0,80; 1,25) GS-331007 ↔ C _{max} 1,14 (1,01; 1,29) ↔ AUC 1,03 (0,96; 1,12) (Повишение на стомашното pH)	
АНТИАРИТМИЧНИ СРЕДСТВА		
Амиодарон	Не е проучено взаимодействието.	Да се използва, само ако не е налична друга алтернатива. Препоръчва се внимателно проследяване при приложение на този лекарствен продукт с Harvoni (вж. точки 4.4 и 4.8).
Дигоксин	Не е проучено взаимодействието. Очаквано: ↑ Дигоксин ↔ Ледипасвир ↔ Софосбувир ↔ GS-331007 (Инхибиция на P-gp)	Едновременното приложение на Harvoni с дигоксин може да увеличи концентрацията на дигоксина. Препоръчва се повишено внимание и проследяване на терапевтичните концентрации на дигоксин при едновременно приложение с Harvoni.
АНТИКОАГУЛАНТИ		
Дабигатран етексилат	Не е проучено взаимодействието. Очаквано: ↑ Дабигатран ↔ Ледипасвир ↔ Софосбувир ↔ GS-331007 (Инхибиция на P-gp)	Препоръчва се клинично наблюдение и търсене на признаци за кървене и анемия, когато дабигатран етексилат се прилага съвместно с Harvoni. Изследването на коагулацията помага за откриване на пациенти с повишен риск от кървене, дължащ се на увеличена експозиция към дабигатран.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) за AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, б}	Препоръки относно едновременното приложение с Harvoni
Антагонисти на витамин К	Взаимодействието не е проучено.	При всички антагонисти на витамин К се препоръчва внимателно проследяване на INR. Това се налага поради промените в чернодробната функция по време на лечението с Harvoni.
АНТИКОНВУЛСАНТИ		
Карбамазепин Фенобарбитал Фенитоин	Не е проучено взаимодействието. Очаквано: ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Индукция на P-гр)	Harvoni е противопоказан с карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин - мощни индуктори на P-гр в червата (вж. точка 4.3).
Окскарбазепин	Не е проучено взаимодействието. Очаквано: ↓ Ледипасвир ↓ Софосбувир ↔ GS-331007 (Индукция на P-гр)	Очаква се едновременното приложение на Harvoni с окскарбазепин да понижи концентрацията на ледипасвир и софосбувир, което води до намален терапевтичен ефект на Harvoni. Не се препоръчва подобно едновременно приложение (вж. точка 4.4).
АНТИМИКОБАКТЕРИАЛНИ СРЕДСТВА		
Рифампицин (600 mg един път дневно)/ ледипасвир (90 mg единична доза) ^Г	Не е проучено взаимодействието. Очаквано: Рифампицин ↔ C _{max} ↔ AUC ↔ C _{min} Наблюдавано: Ледипасвир ↓ C _{max} 0,65 (0,56; 0,76) ↓ AUC 0,41 (0,36; 0,48) (Индукция на P-гр)	Harvoni е противопоказан с рифампицин, мощен индуктор на P-гр в червата (вж. точка 4.3).
Рифампицин (600 mg един път дневно)/ софосбувир (400 mg единична доза) ^Г	Не е проучено взаимодействието. Очаквано: Рифампицин ↔ C _{max} ↔ AUC ↔ C _{min} Наблюдавано: Софосбувир ↓ 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) (Индукция на P-гр)	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) за AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, б}	Препоръки относно едновременното приложение с Harvoni
Рифабутин Рифапентин	Не е проучено взаимодействието. Очаквано: ↓ Ледипасвир ↓ Софосбувир ↔ GS-331007 (Индукция на P-gr)	Harvoni е противопоказан с рифабутин, мощен индуктор на P-gr в червата (вж. точка 4.3). Очаква се едновременното приложение на Harvoni с рифапентин да понижи концентрацията на ледипасвир и софосбувир, което да доведе до намален терапевтичен ефект на Harvoni. Такова едновременно приложение не се препоръчва.
HSV АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА		
Симепревир (150 mg един път дневно)/ ледипасвир (30 mg един път дневно)	Симепревир ↑ C _{max} 2,61 (2,39; 2,86) ↑ AUC 2,69 (2,44; 2,96) Ледипасвир ↑ C _{max} 1,81 (1,69; 2,94) ↑ AUC 1,92 (1,77; 2,07)	Концентрациите на ледипасвир, софосбувир и симепревир се повишават при едновременно приложение на симепревир с Harvoni. Не се препоръчва едновременно приложение.
Симепревир ³	Симепревир ↔ C _{max} 0,96 (0,71; 1,30) ↔ AUC 0,94 (0,67; 1,33) Софосбувир ↑ C _{max} 1,91 (1,26; 2,90) ↑ AUC 3,16 (2,25; 4,44) GS-331007 ↓ C _{max} 0,69 (0,52; 0,93) ↔ AUC 1,09 (0,87; 1,37)	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) за AUC, C _{max} , C _{min} ^{а, б}	Препоръки относно едновременното приложение с Harvoni
HIV АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА: ИНХИБИТОРИ НА ОБРАТНАТА ТРАНСКРИПТАЗА		
Ефавиренц/ емтрицитабин/ тенофовир дизопроксил фумарат (600 mg/ 200 mg/ 300 mg/ един път дневно)/ ледипасвир (90 mg един път дневно) ^в / софосбувир (400 mg един път дневно) ^{в, г}	Ефавиренц ↔ C_{max} 0,87 (0,79; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,84; 0,96) ↔ C_{min} 0,91 (0,83; 0,99) Емтрицитабин ↔ C_{max} 1,08 (0,97; 1,21) ↔ AUC 1,05 (0,98; 1,11) ↔ C_{min} 1,04 (0,98; 1,11) Тенофовир ↑ C_{max} 1,79 (1,56; 2,04) ↑ AUC 1,98 (1,77; 2,23) ↑ C_{min} 2,63 (2,32; 2,97) Ледипасвир ↓ C_{max} 0,66 (0,59; 0,75) ↓ AUC 0,66 (0,59; 0,75) ↓ C_{min} 0,66 (0,57; 0,76) Софосбувир ↔ C_{max} 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,94 (0,81; 1,10) 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)	Не се налага коригиране на дозата на Harvoni или на ефавиренц/ емтрицитабин/ тенофовир дизопроксил фумарат.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) за AUC, C _{max} , C _{min} ^{а, б}	Препоръки относно едновременното приложение с Harvoni
Емтрицитабин/ рилпивириин/ тенофовир дизопроксил фумарат (200 mg/ 25 mg/ 300 mg/ един път дневно)/ ледипасвир (90 mg един път дневно) ^в / софосбувир (400 mg един път дневно) ^{в, г}	Емтрицитабин ↔ C_{max} 1,02 (0,98; 1,06) ↔ AUC 1,05 (1,02; 1,08) ↔ C_{min} 1,06 (0,97; 1,15) Рилпивириин ↔ C_{max} 0,97 (0,88; 1,07) ↔ AUC 1,02 (0,94; 1,11) ↔ C_{min} 1,12 (1,03; 1,21) Тенофовир ↔ C_{max} 1,32 (1,25; 1,39) ↑ AUC 1,40 (1,31; 1,50) ↑ C_{min} 1,91 (1,74; 2,10) Ледипасвир ↔ C_{max} 1,01 (0,95; 1,07) ↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15) ↔ C_{min} 1,16 (1,08; 1,25) Софосбувир ↔ C_{max} 1,05 (0,93; 1,20) ↔ AUC 1,10 (1,01; 1,21) GS-331007 ↔ C_{max} 1,06 (1,01; 1,11) ↔ AUC 1,15 (1,11; 1,19) ↔ C_{min} 1,18 (1,13; 1,24)	Не се налага корекция на дозата на Harvoni или на емтрицитабин/ рилпивириин/ тенофовир дизопроксил фумарат.
Абакавир/ ламивудин (600 mg/ 300 mg един път дневно)/ ледипасвир (90 mg един път дневно) ^в / софосбувир (400 mg един път дневно) ^{в, г}	Абакавир ↔ C_{max} 0,92 (0,87; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,85; 0,94) Ламивудин ↔ C_{max} 0,93 (0,87; 1,00) ↔ AUC 0,94 (0,90; 0,98) ↔ C_{min} 1,12 (1,05; 1,20) Ледипасвир ↔ C_{max} 1,10 (1,01; 1,19) ↔ AUC 1,18 (1,10; 1,28) ↔ C_{min} 1,26 (1,17; 1,36) Софосбувир ↔ C_{max} 1,08 (0,85; 1,35) ↔ 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)	Не се налага корекция на дозата на Harvoni или абакавир/ ламивудин.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) за AUC, C _{max} , C _{min} ^{а, б}	Препоръки относно едновременното приложение с Harvoni
HIV АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА: HIV ПРОТЕАЗНИ ИНХИБИТОРИ		
Потенциран с ритонавир атазанавир (300 mg/ 100 mg един път дневно)/ ледипасвир (90 mg един път дневно) ^в / софосбувир (400 mg един път дневно) ^{в, г}	Атазанавир ↔ C_{max} 1,07 (1,00; 1,15) ↔ AUC 1,33 (1,25; 1,42) ↑ C_{min} 1,75 (1,58; 1,93) Ледипасвир ↑ C_{max} 1,98 (1,78; 2,20) ↑ AUC 2,13 (1,89; 2,40) ↑ C_{min} 2,36 (2,08; 2,67) Софосбувир ↔ C_{max} 0,96 (0,88; 1,05) ↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15) 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)	Не се налага корекция на дозата на Harvoni или атазанавир (потенциран с ритонавир). За комбинацията на тенофовир/емтрицитабин + атазанавир/ритонавир, моля, вижте по-долу.
Потенциран с ритонавир атазанавир (300 mg/ 100 mg един път дневно) + емтрицитабин/ тенофовир дизопроксил фумарат (200 mg/ 300 mg един път дневно)/ ледипасвир (90 mg един път дневно)^в/ софосбувир (400 mg един път дневно)^{в, г} Едновременно приложени^с	Атазанавир ↔ C_{max} 1,07 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,27 (1,18; 1,37) ↑ C_{min} 1,63 (1,45; 1,84) Ритонавир ↔ C_{max} 0,86 (0,79; 0,93) ↔ AUC 0,97 (0,89; 1,05) ↑ C_{min} 1,45 (1,27; 1,64) Емтрицитабин ↔ C_{max} 0,98 (0,94; 1,02) ↔ AUC 1,00 (0,97; 1,04) ↔ C_{min} 1,04 (0,96; 1,12) Тенофовир ↑ C_{max} 1,47 (1,37; 1,58) ↔ AUC 1,35 (1,29; 1,42) ↑ C_{min} 1,47 (1,38; 1,57) Ледипасвир ↑ C_{max} 1,68 (1,54; 1,84) ↑ AUC 1,96 (1,74; 2,21) ↑ C_{min} 2,18 (1,91; 2,50) Софосбувир ↔ 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)	Когато е прилаган с тенофовир дизопроксил фумарат, използван в комбинация с атазанавир/ритонавир, Harvoni е повишил концентрацията на тенофовир. Безопасността на тенофовир дизопроксил фумарат при наличие на Harvoni и фармакокинетичен енхансер (напр. ритонавир или кобицистат), не е установена. Комбинацията трябва да се използва с повишено внимание и често проследяване на бъбречната функция, ако няма други алтернативи (вж. точка 4.4). Концентрациите на атазанавир също са повишени с риск за повишаване на нивото на билирубина/поява на жълтеница. Този риск е дори по-висок, ако рибавирин се използва като част от HCV лечението.

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) за AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, б}	Препоръки относно едновременното приложение с Harvoni
Потенциран с ритонавир даунавивир (800 mg/ 100 mg един път дневно)/ ледипасвир (90 mg един път дневно) ^г	Дарунавир ↔ C_{max} 1,02 (0,88; 1,19) ↔ AUC 0,96 (0,84; 1,11) ↔ C_{min} 0,97 (0,86; 1,10) Ледипасвир ↑ C_{max} 1,45 (1,34; 1,56) ↑ AUC 1,39 (1,28; 1,49) ↑ C_{min} 1,39 (1,29; 1,51)	Не се налага корекция на дозата на Harvoni или даунавивир (потенциран с ритонавир). За комбинацията на тенофовир/емтрицитабин + даунавивир/ритонавир, моля, вижте по-долу.
Потенциран с ритонавир даунавивир (800 mg/ 100 mg един път дневно)/ софосбувир (400 mg един път дневно)	Дарунавир ↔ C_{max} 0,97 (0,94; 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00) ↔ C_{min} 0,86 (0,78; 0,96) Софосбувир ↑ 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)	
Потенциран с ритонавир даунавивир (800 mg/ 100 mg един път дневно) + емтрицитабин/ тенофовир дизопроксил фумарат (200 mg/ 300 mg един път дневно)/ ледипасвир (90 mg един път дневно)^б/ софосбувир (400 mg един път дневно)^{б, г} Едновременно приложения^с	Дарунавир ↔ C_{max} 1,01 (0,96; 1,06) ↔ AUC 1,04 (0,99; 1,08) ↔ C_{min} 1,08 (0,98; 1,20) Ритонавир ↔ C_{max} 1,17 (1,01; 1,35) ↔ AUC 1,25 (1,15; 1,36) ↑ C_{min} 1,48 (1,34; 1,63) Емтрицитабин ↔ C_{max} 1,02 (0,96; 1,08) ↔ AUC 1,04 (1,00; 1,08) ↔ C_{min} 1,03 (0,97; 1,10) Тенофовир ↑ C_{max} 1,64 (1,54; 1,74) ↑ AUC 1,50 (1,42; 1,59) ↑ C_{min} 1,59 (1,49; 1,70) Ледипасвир ↔ C_{max} 1,11 (0,99; 1,24) ↔ AUC 1,12 (1,00; 1,25) ↔ C_{min} 1,17 (1,04; 1,31) Софосбувир ↓ 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)	Когато е прилаган с даунавивир/ритонавир, използван в комбинация с тенофовир дизопроксил фумарат, Harvoni е повишил концентрацията на тенофовир. Безопасността на тенофовир дизопроксил фумарат при наличие на Harvoni и фармакокинетичен енхансер (напр. ритонавир или кобицистат), не е установена. Комбинацията трябва да се използва с повишено внимание и често проследяване на бъбречната функция, ако няма други алтернативи (вж. точка 4.4).

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) за AUC, C _{max} , C _{min} ^{а, б}	Препоръки относно едновременното приложение с Harvoni
Потенциран с ритонавир лопинавир + емтрицитабин/ тенофовир дизопроксил фумарат	Не е проучено взаимодействието. <i>Очаквано:</i> ↑ Лопинавир ↑ Ритонавир ↔ Емтрицитабин ↑ Тенофовир ↑ Ледипасвир ↔ Софосбувир ↔ GS-331007	Прилаган с лопинавир/ритонавир и използван в комбинация с тенофовир дизопроксил фумарат, Harvoni се очаква да повиши концентрацията на тенофовир. Безопасността на тенофовир дизопроксил фумарат при наличие на Harvoni и фармакокинетичен енхансер (напр. ритонавир или кобицистат), не е установена. Комбинацията трябва да се използва с повишено внимание и често проследяване на бъбречната функция, ако няма други алтернативи (вж. точка 4.4).
Потенциран с ритонавир типранавир	Не е проучено взаимодействието. <i>Очаквано:</i> ↓ Ледипасвир ↓ Софосбувир ↔ GS-331007 (Индукция на P-gp)	Очаква се едновременното приложение на Harvoni с типранавир (потенциран с ритонавир) да понижи концентрацията на ледипасвир, което да доведе до намален терапевтичен ефект на Harvoni. Не се препоръчва едновременно приложение.
<i>HIV АНТИВИРУСНИ СРЕДСТВА: ИНХИБИТОРИ НА ИНТЕГРАЗАТА</i>		
Ралтегравир (400 mg два пъти дневно)/ ледипасвир (90 mg един път дневно) ^г	Ралтегравир ↓ C _{max} 0,82 (0,66; 1,02) ↔ AUC 0,85 (0,70; 1,02) ↑ C _{min} 1,15 (0,90; 1,46) Ледипасвир ↔ C _{max} 0,92 (0,85; 1,00) ↔ AUC 0,91 (0,84; 1,00) ↔ C _{min} 0,89 (0,81; 0,98)	Не се налага корекция на дозата на Harvoni или ралтегравир.
Ралтегравир (400 mg два пъти дневно)/ софосбувир (400 mg един път дневно) ^г	Ралтегравир ↓ C _{max} 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ C _{min} 0,95 (0,81; 1,12) Софосбувир ↔ C _{max} 0,87 (0,71; 1,08) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,09) GS-331007 ↔ C _{max} 1,09 (0,99; 1,19) ↔ AUC 1,02 (0,97; 1,08)	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) за AUC, C _{max} , C _{min} ^{a, б}	Препоръки относно едновременното приложение с Harvoni
Елвитегравир/ кобицистат/ емтрицитабин/ тенофовир дизопроксил фумарат (150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg един път дневно)/ ледипасвир (90 mg един път дневно) ^в / софосбувир (400 mg един път дневно) ^в	Не е проучено взаимодействието. <i>Очаквано:</i> ↔ Емтрицитабин ↑ Тенофовир <i>Наблюдавано:</i> Елвитегравир ↔ C_{max} 0,88 (0,82; 0,95) ↔ AUC 1,02 (0,95; 1,09) ↑ C_{min} 1,36 (1,23; 1,49) Кобицистат ↔ C_{max} 1,25 (1,18; 1,32) ↑ AUC 1,59 (1,49; 1,70) ↑ C_{min} 4,25 (3,47; 5,22) Ледипасвир ↑ C_{max} 1,63 (1,51; 1,75) ↑ AUC 1,78 (1,64; 1,94) ↑ C_{min} 1,91 (1,76; 2,08) Софосбувир ↑ C_{max} 1,33 (1,14; 1,56) ↑ AUC 1,36 (1,21; 1,52) 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)	Когато е прилаган с елвитегравир/ кобицистат/ емтрицитабин/ тенофовир дизопроксил фумарат, Harvoni се очаква да повиши концентрацията на тенофовир. Безопасността на тенофовир дизопроксил фумарат при наличие на Harvoni и фармакокинетичен енхансер (напр. ритонавир или кобицистат), не е установена. Комбинацията трябва да се използва с повишено внимание и често проследяване на бъбречната функция, ако няма други алтернативи (вж. точка 4.4).
Долутегравир	Не е проучено взаимодействието. <i>Очаквано:</i> ↔ Долутегравир ↔ Ледипасвир ↔ Софосбувир ↔ GS-331007	Не се налага корекция на дозата.
РАСТИТЕЛНИ ДОБАВКИ		
Жълт кантарион	Не е проучено взаимодействието. <i>Очаквано:</i> ↓ Ледипасвир ↓ Софосбувир ↔ GS-331007 (Индукция на P-gp)	Harvoni е противопоказан с жълт кантарион, мощен индуктор на P-gp в червата (вж. точка 4.3).
ИНХИБИТОРИ НА HMG-CoA РЕДУКТАЗАТА		
Розувастатин ^ж	↑ Розувастатин (Инхибиция на лекарствени транспортери OATP и BCRP)	Едновременното приложение на Harvoni с розувастатин може значително да повиши концентрацията на розувастатин (повишение на AUC в пъти), което се свързва с повишен риск от миопатия, включително рабдомиолиза. Едновременното приложение на Harvoni с розувастатин е противопоказано (вж. точка 4.3).

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) за AUC, C _{max} , C _{min} ^{а, б}	Препоръки относно едновременното приложение с Harvoni
Правастатин ^ж	↑ Правастатин	Едновременно приложение на Harvoni с правастатин може значително да повиши концентрацията на правастатин, което се свързва с повишен риск от миопатия. При тези пациенти се препоръчва клинично и биохимично проследяване, като може да се наложи корекция на дозата (вж. точка 4.4).
Други статини	Очаквано: ↑ Статини	Не могат да бъдат изключени взаимодействия с други инхибитори на HMG-CoA редуктазата. При едновременно приложение с Harvoni, трябва да се обмисли прилагане на намалена доза статини и да се предприеме внимателно проследяване за поява на нежелани реакции към статини (вж. точка 4.4).
НАРКОТИЧНИ АНАЛГЕТИЦИ		
Метадон	Не е проучено взаимодействието. Очаквано: ↔ Ледипасвир	Не се налага корекция на дозата на Harvoni или метадон.
Метадон (Поддържаща терапия с метадон [30 до 130 mg/дневно]) / софосбувир (400 mg един път дневно) ^г	R-метадон ↔ C _{max} 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C _{min} 0,94 (0,77; 1,14) S-метадон ↔ C _{max} 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C _{min} 0,95 (0,74; 1,22) Софосбувир ↓ C _{max} 0,95 (0,68; 1,33) ↑ AUC 1,30 (1,00; 1,69) GS-331007 ↓ C _{max} 0,73 (0,65; 0,83) ↔ AUC 1,04 (0,89; 1,22)	
ИМУНОСУПРЕСОРИ		
Циклоспорин ^ж	Не е проучено взаимодействието. Очаквано: ↑ Ледипасвир ↔ Циклоспорин	Не се налага корекция на дозата на Harvoni или циклоспорин.
Циклоспорин (600 mg единична доза)/ софосбувир (400 mg единична доза) ³	Циклоспорин ↔ C _{max} 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14) Софосбувир ↑ C _{max} 2,54 (1,87; 3,45) ↑ AUC 4,53 (3,26; 6,30) GS-331007 ↓ C _{max} 0,60 (0,53; 0,69) ↔ AUC 1,04 (0,90; 1,20)	

Лекарствени продукти по терапевтични области	Ефекти върху нивата на лекарствените продукти. Средно съотношение (90% доверителен интервал) за AUC, C _{max} , C _{min} ^{а, б}	Препоръки относно едновременното приложение с Harvoni
Такролимус	Не е проучено взаимодействието. Очаквано: ↔ Ледипасвир	Не се налага корекция на дозата на Harvoni или такролимус.
Такролимус (5 mg единична доза)/софосбувир (400 mg единична доза) ³	Такролимус ↓ C _{max} 0,73 (0,59; 0,90) ↑ AUC 1,09 (0,84; 1,40) Софосбувир ↓ C _{max} 0,97 (0,65; 1,43) ↑ AUC 1,13 (0,81; 1,57) GS-331007 ↔ C _{max} 0,97 (0,83; 1,14) ↔ AUC 1,00 (0,87; 1,13)	
ПЕРОРАЛНИ КОНТРАЦЕПТИВИ		
Норгестимат/ етинил естрадиол (норгестимат 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ етинил естрадиол 0,025 mg)/ ледипасвир (90 mg един път дневно) ^г	Норелгестромин ↔ C _{max} 1,02 (0,89; 1,16) ↔ AUC 1,03 (0,90; 1,18) ↔ C _{min} 1,09 (0,91; 1,31) Норгестрел ↔ C _{max} 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,99 (0,82; 1,20) ↔ C _{min} 1,00 (0,81; 1,23) Етинил естрадиол ↑ C _{max} 1,40 (1,18; 1,66) ↔ AUC 1,20 (1,04; 1,39) ↔ C _{min} 0,98 (0,79; 1,22)	Не се налага корекция на дозата на пероралните контрацептиви.
Норгестимат/ етинил естрадиол (норгестимат 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ етинил естрадиол 0,025 mg)/ софосбувир (400 mg един път дневно) ^г	Норелгестромин ↔ C _{max} 1,07 (0,94; 1,22) ↔ AUC 1,06 (0,92; 1,21) ↔ C _{min} 1,07 (0,89; 1,28) Норгестрел ↔ C _{max} 1,18 (0,99; 1,41) ↑ AUC 1,19 (0,98; 1,45) ↑ C _{min} 1,23 (1,00; 1,51) Етинил естрадиол ↔ C _{max} 1,15 (0,97; 1,36) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,26) ↔ C _{min} 0,99 (0,80; 1,23)	

а. Средно съотношение (90% ДИ) на фармакокинетичните параметри на лекарствата, прилагани едновременно с едното от двете изпитвани лекарства и с комбинацията им. Липса на ефект = 1,00.

б. Всички проучвания за взаимодействия са проведени при здрави доброволци.

в. Приложен като Harvoni.

г. Липса на фармакокинетични взаимодействия в интервала 70-143%.

д. Това са лекарства от един клас, в който могат да се предвидят сходни взаимодействия.

е. Разделено приложение (на 12 часа) на атазанавир/ритонавир + емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат или дарунавир/ритонавир + емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат и Harvoni са дали сходни резултати.

ж. Това проучване е проведено в присъствието на две други антивирусни средства с директно действие.

з. Граници на биоеквивалентност/еквивалентност 80-125%.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/ контрацепция при жени и мъже

Когато Harvoni се използва в комбинация с рибавирин, трябва да се внимава изключително много, за да се избегне бременност при пациентки жени или партньорки на пациенти мъже. Установени са значителни тератогенни и/или ембриоцидни ефекти при всички животински видове, експонирани на рибавирин. Жените с детероден потенциал или техните партньори трябва да използват ефективна форма на контрацепция по време на лечението и в продължение на известен период от време след завършване на лечението, както се препоръчва в Кратката характеристика на продукта рибавирин. Вижте Кратката характеристика на продукта рибавирин за допълнителна информация.

Бременност

Липсват или има ограничени данни (за изхода на бременност при по-малко от 300 случая) от употребата на ледипасвир, софосбувир или Harvoni при бременни жени.

Проучванията при животни не показват преки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност. Не са наблюдавани значителни ефекти на ледипасвир или софосбувир върху развитието на фетуса при плъхове и зайци. Не е било възможно обаче напълно да се оценят границите на постигнатата при плъхове експозиция към софосбувир в сравнение с тази при хора в препоръчителната клинична доза (вж. точка 5.3).

Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на Harvoni по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали ледипасвир или софосбувир и неговите метаболити се екскретират в кърмата.

Наличните фармакокинетични данни при животни показват екскреция на ледипасвир и метаболити на софосбувир в млякото (вж. точка 5.3).

Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. По тази причина Harvoni не трябва да се прилага в периода на кърмене.

Фертилитет

Липсват данни за ефекта на Harvoni върху фертилитета при хора. Проучванията при животни не показват вредни ефекти на ледипасвир или софосбувир върху фертилитета.

При едновременна употреба на рибавирин с Harvoni важат противопоказанията по отношение употребата на рибавирин по време на бременност и кърмене (вж. също Кратката характеристика на продукта рибавирин).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Harvoni (прилаган самостоятелно или в комбинация с рибавирин) не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Пациентите, обаче, трябва да бъдат уведомявани, че умората е била по-честа при пациенти, лекувани с ледипасвир/софосбувир в сравнение с плацебо.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Оценката на безопасността на ледипасвир/софосбувир се основава на сборни данни от три клинични проучвания фаза 3 (ION-3, ION-1 и ION-2), обхващащи 215, 539 и 326 пациенти, приемали ледипасвир/софосбувир в продължение съответно на 8, 12 и 24 седмици; и 216, 328 и 328 пациенти, приемали комбинирана терапия с ледипасвир/софосбувир + рибавирин в

продължение съответно на 8, 12 и 24 седмици. Тези проучвания не са включвали контролна група, в която пациентите не получават ледипасвир/софосбувир. Допълнителните данни включват едно двойносляпо сравнение между безопасността на ледипасвир/софосбувир (12 седмици) и плацебо при 155 пациенти с цироза (вж. точка 5.1).

Делът на пациентите, които окончателно са прекратили лечението поради нежелани реакции е 0%, < 1% и 1% за пациентите, приемали ледипасвир/софосбувир в продължение съответно на 8, 12 и 24 седмици; и < 1%, 0% и 2% за пациентите, приемали комбинирана терапия с ледипасвир/софосбувир + рибавирин в продължение съответно на 8, 12 и 24 седмици.

При клинични проучвания умората и главоболието са били по-чести при пациенти, лекувани с ледипасвир/софосбувир в сравнение с плацебо. Когато ледипасвир/софосбувир е проучван с рибавирин, най-честите нежелани лекарствени реакции от комбинираната терапия с ледипасвир/софосбувир + рибавирин са в съответствие с известния профил на безопасност на рибавирин, без да се увеличава честотата или тежестта на очакваните нежелани лекарствени реакции.

Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани при Harvoni (Таблица 4). Нежеланите лекарствени реакции са изброени по-долу по системо-органи класове и честота. Честотите се дефинират както следва: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$) или много редки ($< 1/10\,000$).

Таблица 4: Нежелани лекарствени реакции, наблюдавани с Harvoni

Честота	Нежелана лекарствена реакция
<i>Нарушения на нервната система:</i>	
Много чести	главоболие
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан:</i>	
Чести	обрив
<i>Общи нарушения:</i>	
Много чести	умора

Пациенти с декомпенсирана цироза и/или пациенти, чакащи за чернодробна трансплантация, или след чернодробна трансплантация

Профилът на безопасност на ледипасвир/софосбувир с рибавирин за 12 или 24 седмици при пациенти с декомпенсирано чернодробно заболяване и/или при пациенти след чернодробна трансплантация, е бил оценен в едно открито проучване (SOLAR-1). Не са забелязани нови нежелани лекарствени реакции сред пациенти с декомпенсирана цироза и/или пациенти, които са били след чернодробна трансплантация и които са получавали ледипасвир/софосбувир с рибавирин. Въпреки че нежелани реакции, включително тежки нежелани реакции, са се получавали по-често в това проучване, в сравнение с проучванията, които са изключили декомпенсирани пациенти и/или пациенти, които са били след чернодробна трансплантация, наблюдаваните нежелани реакции са били онези, очаквани като клинични последици от напреднало чернодробно заболяване и/или трансплантация, или са били в съответствие с известния профил на безопасност на рибавирин (вж. точка 5.1 за подробности относно това проучване).

Спадове на хемоглобина до $< 10\text{ g/dl}$ и $< 8,5\text{ g/dl}$ по време на лечение са получавани при съответно 39% и 13% от пациентите, лекувани с ледипасвир/софосбувир с рибавирин. Рибавирин е бил прекратен при 19% от пациентите.

10% от реципиентите на чернодробни трансплантанти са имали промяна в тяхната имуносупресивна терапия.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Harvoni при деца и юноши на възраст под 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Описание на избрани нежелани реакции

Сърдечни аритмии

Наблюдавани са случаи на тежка форма на брадикардия и сърдечен блок, когато Harvoni се използва с едновременно прилаган амиодарон и/или други лекарства, които понижават сърдечната честота (вж. точки 4.4 и 4.5).

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Най-високите документираните дози ледипасвир и софосбувир са съответно 120 mg два пъти дневно в продължение на 10 дни и единична доза от 1 200 mg. При тези проучвания, проведени при здрави доброволци, не са наблюдавани неблагоприятни ефекти за тези дозови нива и нежеланите реакции са сходни по честота и тежест на тези, съобщавани в групите на лечение с плацебо. Ефектите при по-високи дози не са известни.

Няма специфичен антидот при предозиране на Harvoni. В случай на предозиране пациентът трябва да се следи за признаци на интоксикация. Лечението при предозиране с Harvoni се състои от общи поддържащи мерки, включително мониториране на жизнените показатели, както и наблюдение на клиничния статус на пациента. Малко вероятно е хемодиализата да доведе до значимо премахване на ледипасвир, тъй като ледипасвир се свързва във висока степен с плазмените протеини. С хемодиализа може ефективно да бъде премахнат основният циркулиращ метаболит на софосбувир GS-331007, със степен на екстракция 53%.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Директно действащо антивирусно средство, АТС код: J05AX65

Механизъм на действие

Ледипасвир е HCV инхибитор, насочен към HCV NS5A протеина, който е от съществено значение както за репликацията на РНК, така и за сглобяването на вирионите на HCV. В момента не е възможно биохимично потвърждаване на инхибирането на NS5A от ледипасвир, защото NS5A няма ензимна функция. *In vitro* проучвания за селектиране на резистентност и кръстосана резистентност показват, че механизмът на действие на ледипасвир е насочен към NS5A.

Софосбувир представлява пангенотипен инхибитор на HCV NS5B РНК-зависимата РНК полимеразата, която е от съществено значение за вирусната репликация. Софосбувир е нуклеотидно предлекарство, което се подлага на вътреклетъчен метаболизъм, за да се превърне във фармакологично активния уридинов аналог трифосфат (GS-461203), който може да бъде включен в HCV-РНК от NS5B полимеразата и действа като терминатор на веригата. GS-461203 (активният метаболит на софосбувир) не е нито инхибитор на човешките ДНК и РНК полимерази, нито инхибитор на митохондриалната РНК полимеразата.

Антивирусна активност

Стойностите на EC₅₀ на ледипасвир и софосбувир срещу репликони в пълна дължина или химерни репликони, кодиращи NS5A и NS5B секвенции от клинични изолати са представени подробно на Таблица 5. Наличието на 40% човешки серум не оказва ефект върху анти-HCV активността на софосбувир, но понижава 12 пъти анти-HCV активността на ледипасвир срещу HCV репликони на генотип 1a.

Таблица 5: Активност на ледипасвир и софосбувир срещу химерни репликони

Репликон генотипове	Активност на ледипасвир (EC ₅₀ , nM)		Активност на софосбувир (EC ₅₀ , nM)	
	Стабилни репликони	NS5A преходни репликони Медиана (граница) ^a	Стабилни репликони	NS5B преходни репликони Медиана (граница) ^a
Генотип 1a	0,031	0,018 (0,009-0,085)	40	62 (29-128)
Генотип 1b	0,004	0,006 (0,004-0,007)	110	102 (45-170)
Генотип 2a	21-249	-	50	29 (14-81)
Генотип 2b	16-530 ^b	-	15 ^b	-
Генотип 3a	168	-	50	81 (24-181)
Генотип 4a	0,39	-	40	-
Генотип 4d	0,60	-	-	-
Генотип 5a	0,15 ^b	-	15 ^b	-
Генотип 6a	1,1 ^b	-	14 ^b	-
Генотип 6e	264 ^b	-	-	-

а. Преходни репликони, носещи NS5A или NS5B от изолати при пациенти.

б. Химерните репликони, носещи NS5A гени от генотип 2b, 5a, 6a и 6e са използвани за изследване на ледипасвир, докато химерните репликони, носещи NS5B гени от генотип 2b, 5a или 6a са използвани за тестване на софосбувир.

Резистентност

В клетъчна култура

Селектирани са HCV репликони, за генотип 1a и 1b, в клетъчна култура, с намалена чувствителност към ледипасвир. Намалената чувствителност към ледипасвир е асоциирана с първичната субституция Y93H в NS5A, както при генотип 1a, така и при генотип 1b. В допълнение, при репликоните с генотип 1a се е развила субституция Q30E. Място-специфичната мутагенеза на NS5A RAV показва, че субституциите, обуславящи промяна в чувствителността към ледипасвир в пъти > 100 и ≤ 1 000 са Q30H/R, L31I/M/V, P32L и Y93T при генотип 1a, и P58D и Y93S при генотип 1b; и субституциите, обуславящи промяна в чувствителността в пъти > 1 000 са M28A/G, Q30E/G/K, H58D, Y93C/H/N/S при генотип 1a, и A92K и Y93H при генотип 1b.

В клетъчна култура са селектирани HCV репликони с намалена чувствителност към софосбувир за няколко генотипа, включително 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a и 6a. Намалената чувствителност към софосбувир е асоциирана с първичната субституция S282T в NS5B във всички изследвани репликон генотипове. Място-специфичната мутагенеза на субституцията S282T в репликони на 8 генотипа обуславя 2- до 18-пъти намалена чувствителност към софосбувир и намален репликационен вирусен капацитет с 89% до 99% в сравнение със съответния див тип.

В клинични проучвания – генотип 1

В сборен анализ на пациенти, които са получавали ледипасвир/софосбувир при проучвания фаза 3 (ION-3, ION-1 и ION-2), 37 пациенти (29 с генотип 1a и 8 с генотип 1b) отговарят на изискванията за анализ на резистентността поради вирусологичен неуспех или ранно преустановяване на лечението с проучваното лекарство и имат HCV РНК > 1 000 IU/ml. След изходно ниво, данни от дълбоко секвениране на NS5A и NS5B (гранична стойност на теста от 1%) са налични съответно за 37/37 и 36/37 пациенти.

Наблюдавани са варианти, свързани с резистентността (resistance-associated variants, RAV) на NS5A в изолати след изходно ниво при 29/37 пациенти (22/29 генотип 1a и 7/8 генотип 1b), които не постигат траен вирусологичен отговор (ТВО). От 29 пациенти с генотип 1a, които

отговарят на изискванията за анализ на резистентността, 22/29 (76%) пациенти са имали една или повече NS5A RAV на позиции K24, M28, Q30, L31, S38 и Y93 към момента на вирусологичния неуспех, докато останалите 7/29 пациенти са нямали установени NS5A RAV към момента на вирусологичния неуспех. Най-честите варианти са били Q30R, Y93H и L31M. От 8 пациенти с генотип 1a, които отговарят на изискванията за анализ на резистентността, 7/8 (88%) пациенти са имали една или повече NS5A RAV на позиции L31 и Y93 към момента на вирусологичния неуспех, докато 1/8 пациенти са нямали NS5A RAV към момента на вирусологичния неуспех. Най-често срещаният вариант е Y93H. Сред 8 пациенти, които не са имали NS5A RAV към момента на вирусологичния неуспех, 7 пациенти са получили 8-седмично лечение (n = 3 с ледипасвир/софосбувир; n = 4 с ледипасвир/софосбувир + рибавирин) и 1 пациент е приемал ледипасвир/софосбувир в продължение на 12 седмици. При фенотипни анализи, изолатите след изходно ниво от пациенти, които са имали NS5A RAV към момента на вирусологичния неуспех показват 20- до най-малко 243-кратно (най-високата изследвана доза) намалена чувствителност към ледипасвир. Място-специфичната мутагенеза на субституцията Y93H, както в генотип 1a, така и в генотип 1b, както и субституцията Q30R и L31M в генотип 1a обуславя високи нива на понижена чувствителност към ледипасвир (промяна на EC₅₀ в пъти по-голяма, от 544-кратна до 1 677-кратна).

Субституция S282T в NS5B, която е свързаната с резистентност към софосбувир, не е била установена при нито един от изолатите при вирусологичен неуспех от проучванията фаза 3. Обаче, субституция NS5B S282T в комбинация със субституции L31M, Y93H и Q30L на NS5A е открита при един пациент към момента на вирусологичния неуспех след 8-седмично лечение с ледипасвир/софосбувир от проучването фаза 2 (LONESTAR). Впоследствие този пациент е бил отново лекуван с ледипасвир/софосбувир + рибавирин в продължение на 24 седмици и след повторното лечение е постигнал ТВО.

В проучването SIRIUS (вж. „Клинична ефикасност и безопасност“ по-долу) 5 пациенти с инфекция с генотип 1 са имали рецидиви след лечение с ледипасвир/софосбувир, с или без рибавирин. Наблюдавани са NS5A RAV при рецидиви при 5/5 пациенти (за генотип 1a: Q30R/H + L31M/V [n = 1] и Q30R [n = 1]; за генотип 1b: Y93H [n = 3]).

В проучването SOLAR-1 (вж. „Клинична ефикасност и безопасност“ по-долу) 13 пациенти с инфекция с генотип 1 са имали рецидиви след лечение с ледипасвир/софосбувир с рибавирин. Наблюдавани са NS5A RAV в момента на рецидив при 11/13 пациенти (за генотип 1a: Q30R самостоятелно [n = 2], Y93C [n = 1], Y93H/C [n = 2], Q30R + H58D [n = 1], M28T + Q30H [n = 1]; за генотип 1b: Y93H [n = 3], Y93H/C [n = 1]).

В клинични проучвания – генотип 2, 3, 4, 5 и 6

NS5A RAV: Нито един пациент, инфектиран с генотип 2, не е получил рецидив в клиничното проучване и по тази причина няма данни по отношение на NS5A RAV към момента на неуспеха.

При пациенти, инфектирани с генотип 3, с вирусологичен неуспех, обичайно не се установява развитие на NS5A RAV (включително увеличаване на наличните RAV на изходно ниво) към момента на неуспеха (n = 17).

При инфекция с генотип 4, 5 и 6 само малък брой пациенти са били оценени (общо 5 пациенти с неуспех). Субституцията Y93C в NS5A се е появила в HCV при 1 пациент (генотип 4), докато наличните на изходно ниво NS5A RAV са били наблюдавани към момента на неуспеха при всички пациенти.

NS5B RAV: Субституцията S282T в NS5B се е появила в HCV при 1/17 случая на неуспех с генотип 3 и в HCV при 1/3, 1/1 и 1/1 случая на неуспех, съответно с генотип 4-, 5- и 6.

Ефект на свързаните с резистентност към HCV варианти на изходно ниво върху резултата от лечението

Генотип 1

Анализите са проведени с цел изучаване на връзката между предварително съществуващи на изходно ниво NS5A RAV и резултата от лечението. В сборния анализ на проучвания фаза 3, 16% от пациентите са имали NS5A RAV на изходно ниво, установени чрез популационно секвениране или дълбоко секвениране, независимо от подтипа. NS5A RAV на изходно ниво са били свръхпредставени при пациенти, които са получили рецидив в проучванията Фаза 3 (вижте „Клинична ефикасност и безопасност“).

След 12 седмици лечение с ледипасвир/софосбувир (без рибавирин) при лекувани преди това пациенти (рамо 1 на проучване ION-2) 4/4 пациенти с изходни NS5A RAV, обуславящи ≤ 100 -кратна промяна в чувствителността към ледипасвир са постигнали TBO. За същото рамо на лечение, се е развил рецидив при 4/13 (31%) пациенти с изходни NS5A RAV, обуславящи > 100 -кратна промяна в чувствителността към ледипасвир, в сравнение с 3/95 (3%) от пациентите без никакви изходни RAV или RAV, обуславящи ≤ 100 -кратна промяна в чувствителността към ледипасвир.

След 12 седмици на лечение с ледипасвир/софосбувир с рибавирин при лекувани преди това пациенти с компенсирана цироза (SIRIUS, n = 77), 8/8 пациенти с изходни NS5A RAV обуславящи > 100 -кратно понижена чувствителност към ледипасвир, са постигнали TBO12.

При пациентите в групата на NS5A RAV, са наблюдавани следните субституции в генотип 1a (M28A, Q30H/R/E, L31M/V/I, H58D, Y93H/N/C) или в генотип 1b (Y93H), обуславящи > 100 -кратна промяна. Коефициентът на такива NS5A RAV на изходно ниво, наблюдавани при дълбоко секвениране, е вариал от много нисък (гранична стойност на теста = 1%) до висок (основната част от плазмената популация).

Субституция S282T, която е свързана с резистентност към софосбувир, не е открита в NS5B секвенцията на изходно ниво на никой от пациентите в проучванията фаза 3, чрез популационно секвениране или дълбоко секвениране. TBO е постигнат при всичките 24 пациенти (n = 20 с L159F+C316N; n = 1 с L159F; и n = 3 с N142T), които на изходно ниво са имали варианти, свързани с резистентност към NS5B нуклеозидни инхибитори.

След лечение с ледипасвир/софосбувир с рибавирин за 12 седмици при пациенти след чернодробна трансплантация с компенсирано чернодробно заболяване (SOLAR-1), никой (n = 8) от пациентите с изходни NS5A RAV обуславящи < 100 -кратна промяна в чувствителността към ледипасвир, не е имал рецидив. След лечение с ледипасвир/софосбувир с рибавирин за 12 седмици при пациенти с декомпенсирано заболяване (независимо от статуса на чернодробна трансплантация), 3/7 пациенти с изходни NS5A RAV обуславящи > 100 -кратно понижена чувствителност към ледипасвир са имали рецидив, в сравнение с 4/68 от онези пациенти, без никакви изходни RAV или RAV, обуславящи ≤ 100 -кратно понижена чувствителност към ледипасвир.

Генотип 2, 3, 4, 5 и 6

Поради ограничения обхват на проучванията, ефектът на изходните NS5A RAV върху резултата от лечението при пациенти с CHC генотип 2, 3, 4, 5 или 6 не е напълно оценен. Не са наблюдавани големи разлики в резултатите при наличието или липсата на изходни NS5A RAV.

Кръстосана резистентност

Ледипасвир е напълно активен срещу NS5B субституцията S282T, свързана с резистентност към софосбувир, докато всички NS5A субституции, свързани с резистентност към ледипасвир са напълно чувствителни към софосбувир. И софосбувир, и ледипасвир са напълно активни срещу субституции, свързани с резистентност към други класове директно действащи антивирусни средства с различни механизми на действие, като NS5B ненуклеозидни инхибитори и NS3 протеазни инхибитори. NS5A субституциите, обуславящи резистентност към ледипасвир, могат да понижат антивирусната активност на други инхибитори на NS5A.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността на Harvoni (ледипасвир [LDV]/софосбувир [SOF]) е проучена в три открити проучвания фаза 3 с налични данни за общо 1 950 пациенти с СНС генотип 1. Трите проучвания фаза 3 обхващат едно проучване, проведено при нелекувани преди това пациенти без цироза (ION-3); едно проучване при нелекувани преди това пациенти с цироза и без цироза (ION-1); и едно проучване при пациенти с цироза и без цироза с неуспешно предходно базирано на интерферон лечение, включващо и схеми с HCV протеазен инхибитор (ION-2). Пациентите в тези проучвания са били с компенсирано чернодробно заболяване. Всичките три проучвания фаза 3 оценяват ефикасността на ледипасвир/софосбувир със или без рибавирин.

Продължителността на лечението е фиксирана при всяко проучване. Серумните стойности на HCV РНК са измерени по време на клиничните проучвания чрез теста COBAS TaqMan HCV (версия 2.0) за High Pure System. Анализът има долна граница на количествено определяне (*lower limit of quantification*, LLOQ) 25 IU/ml. Траен вирусологичен отговор (ТВО) е първичната крайна цел за определяне честотата на излекуване на HCV, дефиниран като HCV РНК под LLOQ 12 седмици след спиране на лечението.

Нелекувани преди това възрастни без цироза – ION-3 (проучване 0108) – генотип 1

ION-3 оценява 8-седмично лечение с ледипасвир/софосбувир, със или без рибавирин, и 12-седмично лечение с ледипасвир/софосбувир при нелекувани преди това пациенти без цироза с СНС генотип 1. Пациентите са рандомизирани в съотношение 1:1:1 към една от трите терапевтични групи и са стратифицирани по генотип на HCV (1a срещу 1b).

Таблица 6: Демографски и изходни характеристики в проучване ION-3

Разпределение на пациентите	LDV/SOF 8 седмици (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 седмици (n = 216)	LDV/SOF 12 седмици (n = 216)	ОБЩО (n = 647)
Възраст (години): медиана (граници)	53 (22-75)	51 (21-71)	53 (20-71)	52 (20-75)
Мъжки пол	60% (130)	54% (117)	59% (128)	58% (375)
Раса: чернокожи/ афро-американци	21% (45)	17% (36)	19% (42)	19% (123)
бели	76% (164)	81% (176)	77% (167)	78% (507)
Генотип 1a	80% (171)	80% (172)	80% (172)	80% (515) ^а
Генотип 1L28CC	26% (56)	28% (60)	26% (56)	27% (172)
<i>Оценка по Metavir, определена чрез фибро-тест^б</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)
Не подлежи на интерпретация	< 1% (1)	1% (3)	0% (0)	< 1% (4)

а. Един пациент в рамките за 8-седмично лечение с LDV/SOF не е имал потвърден генотип 1 подтип.

б. Резултати от фибро-теста, които не липсват, са нанесени върху резултатите по скалата Metavir, както следва: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

Таблица 7: Честота на отговор в проучване ION-3

	LDV/SOF 8 седмици (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 седмици (n = 216)	LDV/SOF 12 седмици (n = 216)
ТВО	94% (202/215)	93% (201/216)	96% (208/216)
<i>Резултат при пациенти без ТВО</i>			
Вирусологичен неуспех по време на лечението	0/215	0/216	0/216
Рецидив ^а	5% (11/215)	4% (9/214)	1% (3/216)
Други ^б	< 1% (2/215)	3% (6/216)	2% (5/216)
<i>Генотип</i>			
Генотип 1a	93% (159/171)	92% (159/172)	96% (165/172)
Генотип 1b	98% (42/43)	95% (42/44)	98% (43/44)

а. Знаменателят за рецидив е броят на пациенти с HCV РНК < LLOQ при последната им оценка по време на лечението.

б. „Други“ включва пациенти, които не са постигнали ТВО и не са отговорили на критериите за вирусологичен неуспех (напр. загубени за проследяване).

Резултатите от 8-седмичното лечение с ледипасвир/софосбувир без рибавирин са съпоставими на тези с 8-седмичното лечение с ледипасвир/софосбувир с рибавирин (разлика между лечението 0,9%; 95% доверителен интервал: -3,9% до 5,7%) и с 12-седмичното лечение с ледипасвир/софосбувир (разлика между лечението -2,3%; 97,5% доверителен интервал: -7,2% до 3,6%). Сред пациентите с HCV РНК < 6 милиона IU/ml на изходно ниво, ТВО е 97% (119/123) при 8-седмично лечение с ледипасвир/софосбувир и 96% (126/131) при 12-седмично лечение с ледипасвир/софосбувир.

Таблица 8: Честота на рецидив спрямо изходните характеристики на проучване ION-3, популация с вирусологичен неуспех*

	LDV/SOF 8 седмици (n = 213)	LDV/SOF+RBV 8 седмици (n = 210)	LDV/SOF 12 седмици (n = 211)
<i>Пол</i>			
Мъжки	8% (10/129)	7% (8/114)	2% (3/127)
Женски	1% (1/84)	1% (1/96)	0% (0/84)
<i>Генотип IL28</i>			
СС	4% (2/56)	0% (0/57)	0% (0/54)
не-СС	6% (9/157)	6% (9/153)	2% (3/157)
<i>HCV РНК на изходния момент^а</i>			
HCV РНК < 6 милиона IU/ml	2% (2/121)	2% (3/136)	2% (2/128)
HCV РНК ≥ 6 милиона IU/ml	10% (9/92)	8% (6/74)	1% (1/83)

* Пациенти, които са загубени за проследяване или изключени поради оттегляне на съгласие.

а. Стойностите на HCV РНК са определени с помощта на теста на Roche TaqMan; стойностите на HCV РНК за даден пациент могат да варират при всяка отделна визита.

Нелекувани преди това възрастни със или без цироза – ION-1 (проучване 0102) – генотип 1
ION-1 е било едно рандомизирано, открито проучване за оценка на 12- и 24-седмично лечение с ледипасвир/софосбувир, със или без рибавирин, при 865 нелекувани преди това пациенти с СНС генотип 1, включително тези с цироза (рандомизирани в съотношение 1:1:1:1). Рандомизирането е било стратифицирано в зависимост от наличието или липсата на цироза и HCV генотип (1a срещу 1b).

Таблица 9: Демографски и изходни характеристики в проучването ION-1

Разпределение на пациентите	LDV/SOF 12 седмици (n = 214)	LDV/SOF+ RBV 12 седмици (n = 217)	LDV/SOF 24 седмици (n = 217)	LDV/SOF+ RBV 24 седмици (n = 217)	ОБЩО (n = 865)
Възраст (години): медиана (граница)	52 (18-75)	52 (18-78)	53 (22-80)	53 (24-77)	52 (18-80)
Мъжки пол	59% (127)	59% (128)	64% (139)	55% (119)	59% (255)
Раса: чернокожи/ афро-американци	11% (24)	12% (26)	15% (32)	12% (26)	12% (108)
бели	87% (187)	87% (188)	82% (177)	84% (183)	85% (735)
Генотип 1a ^a	68% (145)	68% (148)	67% (146)	66% (143)	67% (582)
Генотип 1L28CC	26% (55)	35% (76)	24% (52)	34% (73)	30% (256)
<i>Оценка по Metavir, определена чрез фибро-тест^b</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)
Не подлежи на интерпретация	< 1% (1)	1% (2)	< 1% (1)	0% (0)	< 1% (4)

а. Двама пациенти в рамото за 12-седмично лечение с LDV/SOF, един пациент в рамото за 12-седмично лечение с LDV/SOF + RBV, двама пациенти в рамото за 24-седмично лечение с LDV/SOF и двама пациенти в рамото за 24-седмично лечение с LDV/SOF + RBV не са имали потвърден генотип 1 подтип.

б. Резултати от фибро-теста, които не липсват, са нанесени върху резултатите по скалата Metavir, както следва: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

Таблица 10: Честота на отговор в проучване ION-1

	LDV/SOF 12 седмици (n = 214)	LDV/SOF+ RBV 12 седмици (n = 217)	LDV/SOF 24 седмици (n = 217)	LDV/SOF+ RBV 24 седмици (n = 217)
ТВО	99% (210/213)	97% (211/217)	98% (213/217)	99% (215/217)
<i>Резултат при пациенти без ТВО</i>				
Вирусологичен неуспех по време на лечението	0/213 ^a	0/217	< 1% (1/217)	0/216
Рецидив ^b	< 1% (1/212)	0/217	< 1% (1/215)	0/216
Други ^b	< 1% (2/213)	3% (6/217)	< 1% (2/217)	< 1% (2/217)
<i>Честоти на ТВО за избрани подгрупи</i>				
<i>Генотип</i>				
Генотип 1a	98% (142/145)	97% (143/148)	99% (144/146)	99% (141/143)
Генотип 1b	100% (67/67)	99% (67/68)	97% (67/69)	100% (72/72)
<i>Цироза^c</i>				
Не	99% (176/177)	97% (177/183)	98% (181/184)	99% (178/180)
Да	94% (32/34)	100% (33/33)	97% (32/33)	100% (36/36)

а. Един пациент е изключен от рамото за 12-седмично лечение с LDV/SOF и един пациент е изключен от рамото за 24-седмично лечение с LDV/SOF+RBV, тъй като и двамата пациенти са били инфектирани с генотип 4 HCV.

б. Знаменателят за рецидив е броят на пациенти с HCV РНК < LLOQ при последната им оценка по време на лечението.

в. „Други“ включва пациенти, които не са постигнали ТВО и не са отговорили на критериите за вирусологичен неуспех (напр. загубени за проследяване).

г. Пациенти с неопределен статус за цироза са били изключени от анализа на тази подгрупа.

Лекувани преди това възрастни със или без цироза – ION-2 (проучване 0109) – Генотип 1

ION-2 е рандомизирано, открито проучване, което оценява 12- и 24-седмично лечение с ледипасвир/софосбувир, със или без рибавирин (рандомизирани в съотношение 1:1:1:1), при пациенти с инфекция с HCV генотип 1, със или без цироза, с неуспешна предходна базирана на интерферон терапия, включваща и схеми с HCV протеазен инхибитор. Рандомизирането е било стратифицирано в зависимост от наличието или липсата на цироза, генотип на HCV (1a срещу 1b) и отговор на предходна терапия за HCV (рецидив/вирусологичен пробив срещу липса на отговор).

Таблица 11: Демографски и изходни характеристики в проучване ION-2

Разпределение на пациентите	LDV/SOF 12 седмици (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 12 седмици (n = 111)	LDV/SOF 24 седмици (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 24 седмици (n = 111)	ОБЩО (n = 440)
Възраст (години): медиана (граница)	56 (24-67)	57 (27-75)	56 (25-68)	55 (28-70)	56 (24-75)
Мъжки пол	68% (74)	64% (71)	68% (74)	61% (68)	65% (287)
Раса: чернокожи/ афро-американци	22% (24)	14% (16)	16% (17)	18% (20)	18% (77)
бели	77% (84)	85% (94)	83% (91)	80% (89)	81% (358)
Генотип 1a	79% (86)	79% (88)	78% (85)	79% (88)	79% (347)
<i>Предходна терапия за HCV</i>					
PEG-IFN+RBV	39% (43)	42% (47)	53% (58)	53% (59)	47% (207) ^a
HCV протеазен инхибитор + PEG-IFN+RBV	61% (66)	58% (64)	46% (50)	46% (51)	53% (231) ^a
Генотип IL28CC	9% (10)	10% (11)	14% (16)	16% (18)	13% (55)
<i>Оценка по Metavir, определена чрез фибро-тест^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)
Не подлежи на интерпретация	0% (0)	0% (0)	2% (2)	0% (0)	< 1% (2)

а. Един пациент в рамената за 24-седмично лечение с LDV/SOF и един пациент в рамото за 24-седмично лечение с LDV/SOF+RBV са имали неуспешни предходни терапии със схема, базирана на не-пегилиран интерферон.

б. Резултати от фибро-теста, които не липсват, са нанесени върху резултатите по скалата Metavir, както следва: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

Таблица 12: Честота на отговор в проучване ION-2

	LDV/SOF 12 седмици (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 седмици (n = 111)	LDV/SOF 24 седмици (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 седмици (n = 111)
ТВО	94% (102/109)	96% (107/111)	99% (108/109)	99% (110/111)
<i>Резултат при пациенти без ТВО</i>				
Вирусологичен неуспех по време на лечението	0/109	0/111	0/109	< 1% (1/111)
Рецидив ^a	6% (7/108)	4% (4/111)	0/109	0/110
Други ^b	0/109	0/111	< 1% (1/109)	0/111
<i>Честоти на ТВО за избрани подгрупи</i>				
<i>Генотип</i>				
Генотип 1a	95% (82/86)	95% (84/88)	99% (84/85)	99% (87/88)
Генотип 1b	87% (20/23)	100% (23/23)	100% (24/24)	100% (23/23)
<i>Цироза</i>				
Не	95% (83/87)	100% (88/88) ^b	99% (85/86) ^b	99% (88/89)
Да ^c	86% (19/22)	82% (18/22)	100% (22/22)	100% (22/22)
<i>Предходна терапия за HCV</i>				
PEG-IFN+RBV	93% (40/43)	96% (45/47)	100% (58/58)	98% (58/59)
HCV протеазен инхибитор + PEG-IFN+RBV	94% (62/66)	97% (62/64)	98% (49/50)	100% (51/51)

а. Знаменателят за рецидив е броят на пациенти с HCV PHK < LLOQ при последната им оценка по време на лечението.

б. „Други“ включва пациенти, които не са постигнали ТВО и не са отговорили на критериите за вирусологичен неуспех (напр. загубени за проследяване).

в. Пациенти с неопределен статус за цироза са били изключени от анализа на тази подгрупа.

г. Оценка по скалата Metavir = 4 или оценка по Ishak ≥ 5 чрез чернодробна биопсия или резултат от фибротест > 0,75 и (APRI) > 2.

Таблица 13 представя честотата на отговор при 12-седмичните схеми на лечение (със или без рибавирин) за избрани подгрупи (вижте също предходната точка „Ефект на свързаните с резистентност към HCV варианти на изходно ниво върху резултата от лечението“). При пациенти без цироза рецидиви са се получавали само при наличие на NS5A RAV на изходно ниво и по време на терапия с ледипасвир/софосбувир без рибавирин. При пациенти с цироза рецидиви са се получавали и при двете схеми на лечение, както при отсъствие, така и при наличие на NS5A RAV на изходно ниво.

Таблица 13: Честота на отговор за избрани подгрупи в проучване ION-2

	LDV/SOF 12 седмици (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 седмици (n = 111)	LDV/SOF 24 седмици (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 седмици (n = 111)
Брой на пациенти с отговор в края на лечението	108	111	109	110
<i>Цироза</i>				
Не	5% (4/86) ^a	0% (0/88) ^b	0% (0/86) ^b	0% (0/88)
Да	14% (3/22)	18% (4/22)	0% (0/22)	0% (0/22)
<i>Наличие на свързани с резистентност към NS5A субституции на изходно ниво^c</i>				
Не	3% (3/91) ^f	2% (2/94)	0% (0/96)	0% (0/95) ^e
Да	24% (4/17) ^d	12% (2/17)	0% (0/13)	0% (0/14)

а. Тези 4 пациенти с рецидиви, които не са имали цироза, са имали на изходно ниво, полиморфизми, свързани с резистентност към NS5A.

б. Пациенти с неопределен статус за цироза са били изключени от анализа на тази подгрупа.

в. Анализът (чрез дълбоко секвениране) е включил свързани с резистентност към NS5A полиморфизми, които са обусловили > 2,5-кратна промяна в EC₅₀ (K24G/N/R, M28A/G/T, Q30E/G/H/L/K/R/T, L31I/F/M/V, P32L, S38F, H58D, A92K/T и Y93C/F/H/N/S за инфекция с HCV генотип 1a и L31I/F/M/V, P32L, P58D, A92K и Y93C/H/N/S за инфекция с HCV генотип 1b).

г. 3/3 при тези пациенти са имали цироза.

д. 0/4 при тези пациенти са имали цироза.

е. Един пациент, който е постигнал вирусен товар < LLOQ в края на лечението, е имал липсващи данни за NS5A на изходно ниво и е бил изключен от анализа.

Лекувани преди това възрастни с цироза – SIRIUS – Генотип 1

SIRIUS обхваща пациенти с компенсирана цироза, които първо са имали неуспешна предходна терапия с пегилиран интерферон (PEG-IFN) + рибавирин, а след това са имали неуспешна терапия със схема на лечение, състояща се от пегилиран интерферон + рибавирин + an NS3/4A протеазен инхибитор. Цирозата е определена чрез биопсия, фибросканиране (> 12,5 kPa) или фибротест > 0,75 и индекс на съотношение AST : тромбоцити (APRI) > 2.

Проучването (двойносляпо и плацебо-контролирано) оценява 24-седмично лечение с ледипасвир/софосбувир (с плацебо за рибавирин), в сравнение с 12-седмично лечение с ледипасвир/софосбувир с рибавирин. Пациентите в последното рамо на лечение са получавали плацебо (за ледипасвир/софосбувир и рибавирин) по време на първите 12 седмици, а след това заслепена терапия с активно лекарство по време на следващите 12 седмици. Пациентите са били стратифицирани по HCV генотип (1a срещу 1b) и предишен отговор на лечение (дали е постигната HCV RNA < LLOQ).

Демографските и изходни характеристики са били балансирани в двете групи на лечение. Медианата на възрастта е била 56 години (граници: от 23 до 77); 74% от пациентите са били мъже; 97% са били бели; 63% са имали инфекция с HCV генотип 1a; 94% са имали не-CC IL28B алели (CT или TT).

От 155-те включени пациенти, 1 пациент е прекратил лечение, докато е бил на плацебо. От останалите 154 пациенти, общо 149 са постигнали TBO12 и при двете групи на лечение; 96% (74/77) от пациентите в групата на ледипасвир/софосбувир с рибавирин 12 седмици и 97% (75/77) от пациентите в групата на ледипасвир/софосбувир 24 седмици. Всичките 5 пациенти, които не са постигнали TBO12, са имали рецидив след като са имали отговор в края на лечението (вж. точка „Резистентност“ – „В клинични проучвания“ по-горе).

Лекувани преди това възрастни с неуспех от лечението със софосбувир + рибавирин ± PEG-IFN

Ефикасността на ледипасвир/софосбувир при пациенти с неуспешно предходно лечение със софосбувир + рибавирин ± PEG-IFN, се подкрепя от две клинични проучвания. В проучване I118, 44 пациенти с инфекция с генотип 1, включително 12 пациенти с цироза, с неуспешно предходно лечение със софосбувир + рибавирин + PEG-IFN или със софосбувир + рибавирин, са били лекувани с ледипасвир/софосбувир + рибавирин за 12 седмици; ТВО е бил 100% (44/44). В проучване ION-4, 13 коинфектирани пациенти с HCV/HIV-1 с генотип 1, включително 1 пациент с цироза, които са имали неуспех с лекарствена схема софосбувир + рибавирин, са били включени; ТВО е бил 100% (13/13) след 12-седмично лечение с ледипасвир/софосбувир.

Възрастни пациенти с коинфекция с HCV/HIV – ION-4

ION-4 е открито клинично проучване, което е оценило безопасността и ефикасността на 12-седмично лечение с ледипасвир/софосбувир без рибавирин при нелекувани преди това пациенти с HCV и лекувани преди това пациенти с СНС генотип 1 или 4, които са били коинфектирани с HIV-1. Лекуваните преди това пациенти са имали неуспех преди лечението с PEG-IFN + рибавирин ± един HCV протеазен инхибитор или софосбувир + рибавирин ± PEG-IFN. Пациентите са били на стабилна HIV-1 антиретровирусна терапия, която е включвала емтрицитабин/тенофовир дизопроксил фумарат, приложени с ефавиренц, рилпивириин или ралтегравир.

Медианата на възрастта е била 52 години (граници: от 26 до 72); 82% от пациентите са били мъже; 61% са били бели; 34% са били чернокожи; 75% са имали инфекция с HCV генотип 1a; 2% са имали инфекция с генотип 4; 76% са имали не-CC IL28B алели (СТ или ТТ); и 20% са имали компенсирана цироза. Петдесет и пет процента (55%) от пациентите са били лекувани преди това.

Таблица 14: Честота на отговор в проучване ION-4.

	LDV/SOF 12 седмици (n = 335)
ТВО	96% (321/335) ^a
<i>Резултат при пациенти без ТВО</i>	
Вирусологичен неуспех по време на лечението	< 1% (2/335)
Рецидив ^b	3% (10/333)
Други ^b	< 1% (2/335)
<i>Честоти на ТВО за избрани подгрупи</i>	
Пациенти с цироза	94% (63/67)
Лекувани преди това пациенти с цироза	98% (46/47)

а. 8 пациенти с инфекция с HCV генотип 4 са били включени в проучването като 8/8 постигат ТВО12.

б. Знаменателят за рецидив е броят на пациенти с HCV РНК < LLOQ при последната им оценка по време на лечението.

в. „Други“ включва пациенти, които не са постигнали ТВО и не са отговорили на критериите за вирусологичен неуспех (напр. загубени за проследяване).

Възрастни пациенти с коинфекция с HCV/HIV – ERADICATE

ERADICATE е открито проучване за оценка на 12-седмично лечение с ледипасвир/софосбувир при 50 пациенти с СНС с генотип 1, коинфектирани с HIV. Всички пациенти не са били лекувани преди това с терапия срещу HCV, били са без цироза, 26% (13/50) от пациентите не са били лекувани с HIV антиретровирусни средства и 74% (37/50) от пациентите са получавали съпътстваща HIV антиретровирусна терапия. В момента на междинния анализ, 40 пациенти са достигнали 12-седмичен период след лечение и ТВО12 е бил 98% (39/40).

Пациенти, чакащи за чернодробна трансплантация и след чернодробна трансплантация – SOLAR-1

SOLAR-1 е открито, многоцентрово проучване, което оценява 12- и 24-седмично лечение с ледипасвир/софосбувир + рибавирин при пациенти с СНС с генотип 1 или 4, които имат напреднало чернодробно заболяване и/или са имали чернодробна трансплантация. Оценявани са седем пациентски популации (пациенти с декомпенсирана цироза [CPT В и С] преди трансплантация; след трансплантация, без цироза; след трансплантация, CPT А; след трансплантация CPT В; след трансплантация CPT С; след трансплантация с фиброзиращ холестатичен хепатит [*fibrosing cholestatic hepatitis*, FCH]). Пациенти с резултат за CPT > 12 са били изключвани.

Таблица 15: Честота на отговор (TBO12) в проучване SOLAR-1

	LDV/SOF+RBV 12 седмици (n = 168) ^a		LDV/SOF+RBV 24 седмици (n = 163) ^a	
	ТВО	Рецидив	ТВО	Рецидив
Преди трансплантация				
CPT В	87% (26/30)	10,3% (3/29)	89% (24/27)	4,0% (1/25)
CPT С	86% (19/22)	5,0% (1/20)	87% (20/23)	9,1% (2/22)
След трансплантация				
Оценка по Metavir F0-F3	96% (53/55)	3,6% (2/55)	98% (55/56)	0% (0/55)
CPT А ^b	96% (25/26)	0% (0/25)	96% (24/25)	0% (0/24)
CPT В ^b	85% (22/26)	4,3% (1/23)	88% (23/26)	0% (0/23)
CPT С ^b	60% (3/5)	40,0% (2/5)	75% (3/4)	25% (1/4)
FCH	100% (4/4)	0% (0/4)	100% (2/2)	0% (0/2)

а. Шест пациенти (1 в 12-седмичната, 5 в 24-седмичната група за лечение) с HCV РНК < LLOQ на последно измерване преди трансплантация са били подложени на трансплантация преди TBO12 и са били изключени от анализите на TBO12 и на рецидиви. Само пациенти, които са показали TBO12 или рецидив, са били включени в анализите на рецидиви.

б. CPT = Child-Pugh-Turcotte. CPT А = оценка по CPT 5-6 (компенсирани), CPT В = оценка по CPT 7-9 (декомпенсирани), CPT С = оценка по CPT 10-12 (декомпенсирани).

От 169 пациенти с декомпенсирана цироза (преди или след трансплантация CPT В или С), онези пациенти, които са постигнали TBO12 и са имали налични лабораторни данни от седмица 12 след лечението (напр. с изключение на пациенти, които са починали, са били подложени на трансплантация, или са имали липсващи данни в този момент от времето), са били оценени за промени в техните оценки по MELD (model for end stage liver disease) и CPT.

Промяна в оценката по MELD: 53% (72/135) и 21% (28/135) са имали подобрене или са били без промяна в оценката по MELD от изходно ниво до седмица 4 след лечението, съответно; от 35-те пациенти, чиято оценка по MELD е била ≥ 15 на изходно ниво, 63% (22/35) са имали оценка по MELD < 15 в седмица 12 след лечението. Наблюдаваното подобрене в оценките по MELD е било до голяма степен предизвикано от подобренията в общия билирубин.

Промяна в CPT: 59% (79/133) и 34% (45/133) са имали подобрене или са били без промяна в оценките на CPT от изходно ниво до седмица 12 след лечението, съответно; от 39-те пациенти, които са имали CPT С цироза на изходно ниво, 56% (22/39) са имали CPT В цироза в седмица 12 след лечението; от 99-те пациенти, които са имали CPT В цироза на изходно ниво, 29% (27/92) са имали CPT А цироза в седмица 12 след лечението. Наблюдаваното подобрене в оценките по CPT е било до голяма степен предизвикано от подобрения в общия билирубин и албумин.

Клинична ефикасност и безопасност при генотип 2, 3, 4, 5 и 6 (вж. също точка 4.4)

Ледипасвир/софосбувир е оценен за лечение на различни от генотип 1 инфекции при малки проучвания фаза 2, както е обобщено по-долу.

В клиничните проучвания са включени пациенти със или без цироза, нелекувани преди това или с неуспешна предходна терапия след лечение с PEG-IFN + рибавирин +/- HCV протеазен инхибитор.

За инфекция с генотип 2, 4, 5 и 6 лечението е включвало ледипасвир/софосбувир без рибавирин, прилаган в продължение на 12 седмици (Таблица 16). За инфекция с генотип 3, ледипасвир/софосбувир е бил прилаган със или без рибавирин, също в продължение на 12 седмици (Таблица 17).

Таблица 16: Честота на отговор (TBO12) с ледипасвир/софосбувир в продължение на 12 седмици при пациенти с инфекция с HCV генотип 2, 4, 5 и 6

Проучване	ГТ	n	TE ^a	TBO12		Рецидив ^b
				Общо	Цироза	
Проучване 1468 (LEPTON)	2	26	19% (5/26)	96% (25/26)	100% (2/2)	0% (0/25)
Проучване 1119	4	44	50% (22/44)	93% (41/44)	100% (10/10)	7% (3/44)
Проучване 1119	5	41	49% (20/41)	93% (38/41)	89% (8/9)	5% (2/40)
Проучване 0122 (ELECTRON-2)	6	25	0% (0/25)	96% (24/25)	100% (2/2)	4% (1/25)

а. TE: брой лекувани преди това пациенти (treatment-experienced).

б. Знаменателят за рецидив е броят на пациенти с HCV PHK < LLOQ при последната им оценка по време на лечението.

Таблица 17: Честота на отговор (TBO12) при пациенти с инфекция с генотип 3 (ELECTRON-2)

	LDV/SOF+RBV 12 седмици		LDV/SOF 12 седмици	
	TBO	Рецидив ^a	TBO	Рецидив ^a
<i>Нелекувани преди това</i>	100% (26/26)	0% (0/26)	64% (16/25)	33% (8/24)
Пациенти без цироза	100% (20/20)	0% (0/21)	71% (15/21)	25% (5/20)
Пациенти с цироза	100% (6/6)	0% (0/5)	25% (1/4)	75% (3/4)
<i>Лекувани преди това</i>	82% (41/50)	16% (8/49)	NS	NS
Пациенти без цироза	89% (25/28)	7% (2/27)	NS	NS
Пациенти с цироза	73% (16/22)	27% (6/22)	NS	NS

NS: Не е проучено (not studied).

а. Знаменателят за рецидив е броят на пациенти с HCV PHK < LLOQ при последната им оценка по време на лечението.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с ледипасвир/софосбувир в една или повече подгрупи на педиатричната популация, при лечение на хроничен хепатит С (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция

След перорално приложение на ледипасвир/софосбувир при инфектирани с HCV пациенти, медиана на пикова плазмена концентрация на ледипасвир се наблюдава 4,0 часа след приема на дозата. Софосбувир се абсорбира бързо и медиани на пикови плазмени концентрации се наблюдават ~ 1 час след приема на дозата. Медиана на пикова плазмена концентрация на GS-331007 се наблюдава 4 часа след приема на дозата.

Въз основа на популационен фармакокинетичен анализ при инфектирани с HCV пациенти, геометричната средна AUC_{0-24} в стационарно състояние за ледипасвир ($n = 2\ 113$), софосбувир ($n = 1\ 542$) и GS-331007 ($n = 2\ 113$) е съответно 7 290, 1 320 и 12 000 ng•h/ml. C_{max} в стационарно състояние за ледипасвир, софосбувир и GS-331007 е съответно 323, 618 и 707 ng/ml. AUC_{0-24} и C_{max} за софосбувир и GS-331007 са сходни при здрави възрастни пациенти и пациенти с инфекция с HCV. В сравнение със здрави пациенти ($n = 191$), AUC_{0-24} и C_{max} за ледипасвир са съответно 24% и 32% по-ниски при инфектирани с HCV пациенти. AUC за ледипасвир е пропорционална на дозата в дозовия интервал от 3 до 100 mg. AUC за софосбувир и GS-331007 са почти пропорционални на дозата в интервала 200 mg до 400 mg.

Влияние на храната

В сравнение с приема на гладно, прилагането на единична доза ледипасвир/софосбувир с умерено съдържание на мазнини или богатата на мазнини храна повишава AUC_{0-inf} на софосбувир приблизително 2-кратно, но не повлиява в значителна степен C_{max} на софосбувир. Експозициите на GS-331007 и ледипасвир не се променят при наличие на нито един от двата вида храна. Harvoni може да се прилага независимо от приема на храна.

Разпределение

Ледипасвир се свързва > 99,8% с човешките плазмени протеини. След единична доза от 90 mg [^{14}C]-ледипасвир при здрави доброволци, съотношението на [^{14}C]-радиоактивността в кръвта спрямо това в плазмата е в интервала между 0,51 и 0,66.

Софосбувир се свързва приблизително 61-65% с човешките плазмени протеини и свързването не зависи от концентрацията на лекарството в диапазона от 1 µg/ml до 20 µg/ml. Свързването с протеините на GS-331007 е минимално в човешката плазма. След единична доза от 400 mg [^{14}C]-софосбувир при здрави доброволци, съотношението на [^{14}C]-радиоактивността в кръвта спрямо това в плазмата е приблизително 0,7.

Биотрансформация

In vitro не се наблюдава забележим метаболизъм на ледипасвир от човешки CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4. Наблюдавани са данни за бавен оксидативен метаболизъм чрез непознат механизъм. След единична доза от 90 mg [^{14}C]-ледипасвир, системната експозиция се дължи почти изцяло на изходното лекарство (> 98%). Във фекалиите ледипасвир се намира също главно в непроменен вид.

Софосбувир се метаболизира основно в черния дроб до получаване на фармакологично активния нуклеозиден аналог трифосфат GS-461203. Активният метаболит не е установен. Пътят на метаболитно активиране включва последваща хидролиза на карбоксилната естерна група, която се катализира от човешки катепсин А или карбоксилестераза 1, и фосфорамидатно разцепване чрез хистидин триаден нуклеотид-свързващ протеин 1, последвано от фосфорилиране посредством пиримидин-нуклеотидния път на биосинтеза. Дефосфорилирането води до образуване на нуклеозиден метаболит GS-331007, който не може да бъде ефективно рефосфорилиран и не притежава анти-HCV активност *in vitro*. За ледипасвир/софосбувир около 85% от общата системна експозиция се падат на GS-331007.

Елиминиране

След единична перорална доза 90 mg [^{14}C]-ледипасвир, средното цялостно елиминиране на [^{14}C]-радиоактивността във фекалиите и урината е 87%, като по-голямата част от дозата радиоактивност се излъчва с фекалиите (86%). На екскретирания с фекалиите ледипасвир в непроменен вид се падат средно 70% от приложената доза, а на оксидативния метаболит M19 се падат 2,2% от дозата. Тези данни предполагат, че жлъчната екскреция на ледипасвир в непроменен вид е основният път на елиминиране, като бъбречната екскреция е второстепенен път (около 1%). Медианата на терминалния полуживот на ледипасвир при здрави доброволци след приложение на ледипасвир/софосбувир, при прием на гладно, е 47 часа.

След единична перорална доза 400 mg [^{14}C]-софосбувир, средното цялостно елиминиране на дозата е над 92%, като приблизително 80%, 14% и 2,5% са излъчени съответно с урината, фекалиите и издишания въздух. По-голямата част от дозата софосбувир в урината е GS-331007 (78%), докато само 3,5% са излъчени под формата на софосбувир. Тези данни показват, че бъбречният клирънс е основният път на елиминиране на GS-331007, като голяма част от него е активна секреция. Медианата на терминалните полуживоти на софосбувир и GS-331007 след приложение на ледипасвир/софосбувир е съответно 0,5 и 27 часа.

Нито ледипасвир, нито софосбувир са субстрати на транспортерите на чернодробния ъптейк, органичния катионен транспортер OCT1 (*organic cation transporter*, OCT), органичния анион-транспортиращ полипептид OATP1B1 (*organic anion-transporting polypeptide*, OATP) или OATP1B3. GS-331007 не е субстрат на бъбречните транспортери, включително органичния анионен транспортер OAT1 (*organic anion transporter*, OAT) или OAT3, или OCT2.

In vitro възможност ледипасвир/софосбувир да повлияе други лекарствени продукти

При концентрации, достигнати при клинични условия, ледипасвир не е инхибитор на чернодробни транспортери, включително OATP 1B1 или 1B3, BSEP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, транспортера за екструзия на множествени лекарства и токсини MATE1 (*multidrug and toxic compound extrusion*, MATE), протеина за множествена лекарствена резистентност MRP2 (*multidrug resistance protein*, MRP) или MRP4. Софосбувир и GS-331007 не са инхибитори на лекарствените транспортери P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, а GS-331007 не е инхибитор на OAT1, OCT2 и MATE1. Софосбувир и GS-331007 не са инхибитори на лекарствените транспортери P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, а GS-331007 не е инхибитор на OAT1, OCT2 и MATE1.

Софосбувир и GS-331007 не са инхибитори или индуктори на ензимите CYP или уридиндифосфатглюкуронозилтрансфераза (UGT) 1A1.

Фармакокинетика при специални популации

Раса и пол

Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични разлики за ледипасвир, софосбувир или GS-331007, които да са свързани с расата. Не са наблюдавани клинично значими фармакокинетични разлики за софосбувир или GS-331007, които да са свързани с пола. AUC и C_{max} на ледипасвир са съответно със 77% и 58% по-високи при жените в сравнение с мъжете. Смята се, обаче, че връзката между пола и експозицията към ледипасвир не е клинично значима.

Старческа възраст

Популационен фармакокинетичен анализ при инфектирани с HCV пациенти показва, че в рамките на изследваната възрастова група (18 до 80 години), възрастта не оказва клинично значим ефект върху експозицията към ледипасвир, софосбувир или GS-331007. Клиничните проучвания на ледипасвир/софосбувир обхващат 235 пациенти (8,6% от общия брой пациенти) на възраст 65 и повече години.

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на ледипасвир е проучена при прилагане на единична доза от 90 mg ледипасвир при пациенти без HCV с тежко бъбречно увреждане ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min}$ по Cockcroft-Gault, медиана [граница] $\text{CrCl } 22 [17-29] \text{ ml/min}$). Не са наблюдавани клинично значими разлики във фармакокинетиката на ледипасвир между здрави пациенти и пациенти с тежко бъбречно увреждане.

Фармакокинетиката на софосбувир е проучена при пациенти без HCV с леко ($\text{eGFR} \geq 50$ и $< 80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), умерено ($\text{eGFR} \geq 30$ и $< 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) и тежко бъбречно увреждане ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), и при пациенти с ТБН, налагаща хемодиализа, след прилагане на единична доза от 400 mg софосбувир. В сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция ($\text{eGFR} > 80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ за софосбувир е 61%, 107% и 171% по-висока при леко, умерено и тежко бъбречно увреждане, докато $\text{AUC}_{0-\text{inf}}$ за GS-331007 е по-висока съответно с

55%, 88% и 451%. При пациенти с ТБН, в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция, AUC_{0-inf} за софосбувир е 28% по-висока, когато софосбувир е прилаган 1 час преди хемодиализа в сравнение с 60%, когато софосбувир е прилаган 1 час след хемодиализа. AUC_{0-inf} за GS-331007 при пациенти с ТБН, на които е прилаган софосбувир 1 час преди или 1 час след хемодиализа е съответно най-малко 10 пъти и 20 пъти по-висока. GS-331007 ефективно се премахва чрез хемодиализа с коефициент на екстракция приблизително 53%. След единична доза от 400 mg софосбувир, 4-часова хемодиализна сесия отстранява 18% от приложената доза софосбувир. Безопасността и ефикасността на софосбувир не са установени при пациенти с тежко бъбречно увреждане или ТБН.

Чернодробно увреждане

Фармакокинетиката на ледипасвир е проучена с единична доза от 90 mg ледипасвир при пациенти без HCV с тежко чернодробно увреждане (CPT клас C). Плазмената експозиция към ледипасвир (AUC_{inf}) е подобна при пациенти с тежко чернодробно увреждане и при пациенти с нормална чернодробна функция като контроли. Фармакокинетичният популационен анализ при инфектирани с HCV пациенти показва, че цирозата няма клинично значим ефект върху експозицията към ледипасвир.

Фармакокинетиката на софосбувир е проучена след 7-дневно приложение на 400 mg софосбувир при инфектирани с HCV пациенти с умерено и тежко чернодробно увреждане (CPT клас B и C). В сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция AUC_{0-24} за софосбувир е 126% и 143% по-висока при умерено и тежко чернодробно увреждане, докато AUC_{0-24} за GS-331007 е съответно 18% и 9% по-висока. Фармакокинетичният популационен анализ при инфектирани с HCV пациенти показва, че цирозата няма клинично значим ефект върху експозицията към софосбувир и GS-331007.

Телесно тегло

Телесното тегло не е имало значителен ефект върху експозицията към софосбувир, според фармакокинетичния популационен анализ. Експозицията към ледипасвир намалява с повишаването на телесното тегло, но ефектът не се счита за клинично значим.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на ледипасвир, софосбувир и GS-331007 при деца не е установена (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Ледипасвир

Не са установени прицелни органи на токсичност при проучвания върху плъхове и кучета с ледипасвир при AUC експозиции приблизително 7 пъти по-високи от експозицията при хора при препоръчителната клинична доза.

Ледипасвир не е генотоксичен при батерия от *in vitro* или *in vivo* тестове, включително бактериална мутагенност, хромозомни аберации в човешки лимфоцити от периферна кръв и *in vivo* микронуклеарен тест при плъхове.

Ледипасвир не е показал карциногененност при 6-месечно проучване върху rasH2 трансгенни мишки при експозиции до 26 пъти по-високи от експозицията при хора. Едно проучване за карциногенност при плъхове продължава.

Ледипасвир няма нежелани реакции върху чифтосването и фертилитета. При женски плъхове, средният брой на жълтите тела и на местата на имплантация е бил леко понижен при експозиции на майките 6-пъти по-високи от експозицията при хора в препоръчителната клинична доза. За нивото, при което не се наблюдават ефекти, AUC експозицията към ледипасвир е приблизително 7- и 3-пъти, по-висока, съответно при мъжките и женските екземпляри, от експозицията при хора при препоръчителната клинична доза.

При проучванията за токсичност на ледипасвир, при плъхове и зайци, не са наблюдавани тератогенни ефекти по отношение на развитието.

При едно пре- и постнатално проучване при плъхове, при приложение на матернотоксични дози, развиващото се поколение плъхове показва средно намалено телесно тегло и повишаване на телесното тегло при експозиция *in utero* (при приложение на дози върху майките) и по време на лактацията (чрез кърмата) при експозиция на майките 4 пъти по-висока от експозицията при хора в препоръчителната клинична доза. Няма ефекти върху преживяемостта, физическото и поведенческото развитие, и репродуктивните показатели в поколението след експозиция на майките, сходна с експозицията при хора в препоръчителната клинична доза.

При приложение върху лактиращи плъхове, ледипасвир се установява в плазмата на плъховете сукалчета, вероятно поради екскрецията на ледипасвир с млякото.

Софосбувир

При проучвания за токсичност при многократно приложение при плъхове и кучета, високите дози на диастереомерната смес в съотношение 1:1 водят до нежелани реакции от страна на черния дроб (кучета) и сърцето (плъхове) и стомашно-чревни реакции (кучета). Експозицията към софосбувир при проучвания при гризачи не може да се установи, вероятно поради висока естеразна активност; експозицията обаче към основния метаболит GS-331007 при дози, отключващи нежелани реакции е била 16 пъти (плъхове) и 71 пъти (кучета) по-висока от клиничната експозиция при доза 400 mg софосбувир. Не са наблюдавани промени от страна на черния дроб или сърцето при проучвания за токсичност при хронично приложение при експозиции 5 пъти (плъхове) и 16 пъти (кучета) по-високи от клиничната експозиция. Не са наблюдавани промени от страна на черния дроб или сърцето при 2-годишните проучвания за карциногенност при експозиции 17 пъти (мишки) и 9 пъти (плъхове) по-високи от клиничната експозиция.

Софосбувир не е генотоксичен при батерия от *in vitro* или *in vivo* тестове, включително бактериална мутагенност, хромозомни аберации в човешки лимфоцити от периферна кръв и *in vivo* микронуклеарен тест при мишки.

Проучванията за карциногенност при мишки и плъхове не показват карциногенен потенциал за софосбувир, прилаган в дози до 600 mg/kg/ден при мишки и 750 mg/kg/ден при плъхове. Експозицията към GS-331007 при тези проучвания е до 17 пъти (мишки) и 9 пъти (плъхове) по-висока от клиничната експозиция при доза 400 mg софосбувир.

Софосбувир не повлиява ембрио-феталния виталитет или фертилитета при плъхове и не е тератогенен при проучвания за развитието при плъхове и зайци. Не се съобщава за повлияване на поведението, репродукцията или развитието на поколението при плъхове. При проучвания на експозицията при зайци към софосбувир е 6 пъти над очакваната експозиция при клинични условия. При проучвания при плъхове, експозицията към софосбувир не може да се установи, но границите на експозицията към базата на основния метаболит при хора са приблизително 5 пъти по-високи от експозицията при клинични условия при доза 400 mg софосбувир.

Производни на софосбувир преминават през плацентата при бременни плъхове и в млякото на лактиращи плъхове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката

Коповидон

Лактоза монохидрат

Микрокристална целулоза

Кроскармелоза натрий

Силициев диоксид, колоиден безводен

Магнезиев стеарат

Филмово покритие

Поливинилов алкохол

Титанов диоксид

Макрогол 3350

Талк

Сънсет жълто FCF алуминиев лак (E110)

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Таблетките Harvoni се предлагат в бутилки от полиетилен с висока плътност (*high density polyethylene*, HDPE), със защитена от деца полипропиленова запушалка, съдържащи 28 филмирани таблетки, със сушител силикагел и полиестерна спирала.

Предлагат се следните видове опаковки: картонени опаковки, съдържащи 1 бутилка с 28 филмирани таблетки и картонени опаковки, съдържащи 84 (3 бутилки по 28) филмирани таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gilead Sciences International Ltd.

Cambridge

CB21 6GT

Великобритания

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/958/001

EU/1/14/958/002

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 17 ноември 2014

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА
ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба. Впоследствие притежателят на разрешение за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
За да оцени повторната поява на хепатоцелуларен карцином свързан с Harvoni, ПРУ ще проведе и представи резултатите от проспективно проучване за безопасност, като използва данните от кохорта от добре дефинирана група от пациенти, на основата на одобрен протокол. Крайният доклад от проучването ще бъде представен до:	Q2 2021 г

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ДАННИ ВЪРХУ БУТИЛКАТА И КАРТОНЕНАТА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Harvoni 90 mg/400 mg филмирани таблетки
ледипасвир/софосбувир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка филмирана таблетка съдържа 90 mg ледипасвир и 400 mg софосбувир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа лактоза и сънсет жълто FCF алуминиев лак (E110). Вижте листовката за повече информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

28 филмирани таблетки
84 (3 бутилки по 28) филмирани таблетки

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Gilead Sciences International Ltd
Cambridge
CB21 6GT
Великобритания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/14/958/001 28 филмирани таблетки
EU/1/14/958/002 84 (3 бутилки по 28) филмирани таблетки

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Harvoni [само върху вторичната опаковка]

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Harvoni 90 mg/400 mg филмирани таблетки ледипасвир (ledipasvir)/софосбувир (sofosbuvir)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Harvoni и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Harvoni
3. Как да приемате Harvoni
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Harvoni
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Harvoni и за какво се използва

Harvoni е лекарство, което съдържа активните вещества ледипасвир и софосбувир в една таблетка. То се прилага за лечение на хронична (продължителна) инфекция с вируса на хепатит С при възрастни на и над 18 години.

Вирусът на хепатит С е вирус, който инфектира черния дроб. Активните вещества в лекарството действат заедно, като блокират два различни протеина, от които вирусът има нужда, за да расте и да се самовъзпроизвежда, позволявайки инфекцията в организма да бъде трайно елиминирана.

Harvoni понякога се взема с друго лекарство, рибавирин.

Много е важно да прочетете и листовките на другите лекарства, които ще приемате едновременно с Harvoni. Ако имате някакви въпроси относно Вашите лекарства, моля попитайте Вашия лекар или фармацевт.

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Harvoni

Не приемайте Harvoni

- Ако сте алергични към ледипасвир, софосбувир или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6 на настоящата листовка).

→ Ако това се отнася до Вас, **не вземайте Harvoni и незабавно съобщете на Вашия лекар.**

- **Ако в момента приемате някое от следните лекарства:**
 - **рифампицин и рифабутин** (антибиотици, използвани за лечение на инфекции, включително туберкулоза);
 - **жълт кантарион** (*Hypericum perforatum* – лекарство от растителен произход, използвано за лечение на депресия);
 - **карбамазепин, фенobarбитал и фенитоин** (лекарства за лечение на епилепсия и профилактика срещу гърчове);
 - **розувастатин** (лекарство, използвано за лечение на висок холестерол).

Предупреждения и предпазни мерки

Вашият лекар ще знае дали някое от следните състояния се отнася за Вас. Те ще се вземат предвид преди започване на лечение с Harvoni.

- **други проблеми с черния дроб**, различни от хепатит С, например:
 - **ако чакате за чернодробна трансплантация;**
 - **ако имате** настояща или предишна инфекция с вируса на **хепатит В**, тъй като Вашият лекар може да реши, че Ви е необходимо допълнително наблюдение;
- **бъбречни проблеми**, тъй като Harvoni не е изследван при пациенти с тежки бъбречни проблеми;
- **настоящо лечение за HIV**, тъй като Вашият лекар може да поиска да Ви проследява по-внимателно.

Говорете с Вашия лекар или фармацевт преди да приемете Harvoni, ако:

- **понастоящем приемате или през последните няколко месеца сте приемали** лекарството амиодарон за лечение на неравномерен сърдечен ритъм (Вашият лекар може да обмисли алтернативни лечения, ако сте приемали това лекарство).

Незабавно информирайте на Вашия лекар, ако сте приемали някакви лекарства за сърдечни проблеми, както и по време на лечението, ако получите:

- **задух**
- **прималяване**
- **сърцебиене**
- **припадък**

Кръвни изследвания

Вашият лекар ще Ви направи кръвни изследвания преди, по време на и след лечението с Harvoni. Това се прави:

- **за да може Вашият лекар да реши дали да приемате Harvoni и колко дълго;**
- **за да може Вашият лекар да потвърди, че лечението е дало резултат и че нямате повече вируса на хепатит С.**

Деца и юноши

Не давайте това лекарство на деца и юноши под 18 годишна възраст. Употребата на Harvoni при деца и юноши все още не е проучена.

Други лекарства и Harvoni

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства. Това включва лекарства от растителен произход вкл. билки и лекарства, отпускани без рецепта.

Варфарин и други подобни лекарства, наричани антагонисти на витамин К, които се използват за разреждане на кръвта. Може да се наложи Вашият лекар да увеличи честотата на кръвните изследвания, за да провери колко добре се съсирва кръвта Ви.

Ако не сте сигурни за вземането на други лекарства, говорете с Вашия лекар или фармацевт.

Някои лекарства не трябва да се приемат едновременно с Harvoni.

- **Не приемайте никое друго лекарство, което съдържа софосбувир - едно от активните вещества в Harvoni.**
- **Не приемайте никое от тези лекарства с Harvoni:**
 - **рифапентин** (антибиотик, използван за лечение на инфекции, включително туберкулоза);
 - **окскарбазепин** (лекарство, използвано за лечение на епилепсия и профилактика на гърчове);
 - **симепревивер** (лекарство, използвано за лечение на инфекция с хепатит С);
 - **типранавир** (използван за лечение на инфекция с HIV).

Приемът на Harvoni с някое от тези лекарства може да отслаби действието на Harvoni или да влоши нежеланите реакции от лекарството.

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от лекарствата по-долу:

- **амиодарон**, използван за лечение на неравномерен сърдечен ритъм;
- **тенофовир дизопроксил фумарат** или друго лекарство, съдържащо тенофовир дизопроксил фумарат, използвано за лечение на инфекция с HIV;
- **дигоксин**, използван за лечение на сърдечни заболявания;
- **дабигатран**, използван за разреждане на кръвта;
- **статици**, използвани за лечение на висок холестерол.

Приемът на Harvoni с всяко от тези лекарства може да попречи на правилното действие на лекарствата Ви или да влоши някои нежелани реакции. Може да се наложи Вашият лекар да Ви даде друго лекарство или да коригира дозата на лекарството, което приемате.

- **Посъветвайте се с лекар или фармацевт, ако вземате лекарства, използвани за лечение на стомашна язва, киселини в стомаха или киселинен рефлукс.** Това включва:
 - антиацидни средства (като алуминиев/магнезиев хидроксид или калциев карбонат). Тези средства трябва да се приемат поне 4 часа преди или най-малко 4 часа след Harvoni;
 - инхибитори на протонната помпа (като омепразол, ланзопразол, рабепразол, пантопразол и езомепразол). Тези средства трябва да се приемат по същото време, както Harvoni. Не приемайте инхибитори на протонната помпа преди Harvoni. Вашият лекар може да Ви даде друго лекарство или да коригира дозата на лекарството, което приемате;
 - H₂-рецепторни антагонисти (като фамотидин, циметидин, низатидин или ранитидин). Вашият лекар може да Ви даде друго лекарство или да коригира дозата на лекарството, което приемате.

Тези лекарства могат да понижат количеството на ледипасвир в кръвта Ви. Ако приемате някое от тези лекарства, Вашият лекар или ще Ви даде друго лекарство за стомашна язва, киселини в стомаха или киселинен рефлукс, или ще Ви препоръча как и кога да приемате това лекарство.

Бременност и контрацепция

Не са известни ефектите на Harvoni по време на бременност. Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар преди употребата на това лекарство.

Трябва да се избягва бременност, ако Harvoni се приема заедно с рибавирин. Рибавирин може да е много вреден за плода. По тази причина Вие и Вашият партньор трябва да вземате специални предпазни мерки при сексуален контакт, ако съществува някаква вероятност за забременяване.

- Вие или Вашият партньор трябва да използвате ефективен метод за предпазване от бременност по време на и известно време след лечението с Harvoni заедно с рибавирин.

Много е важно да прочетете много внимателно раздел „Бременност“ в листовката на рибавирин. Попитайте Вашия лекар за ефективен метод на контрацепция, който да е подходящ за Вас.

- Ако Вие (или ако сте мъж – Вашата партньорка) забременеете по време на лечението с Harvoni и рибавирин, или през следващите месеци трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар.

Кърмене

Недейте да кърмите по време на лечението с Harvoni. Не е известно дали ледипасвир или софосбувир, двете активни вещества на Harvoni, преминават в кърмата при хора.

Шофиране и работа с машини

Не шофирайте и не работете с машини, ако се чувствате уморен(а) след приема на Вашето лекарство.

Harvoni съдържа лактоза

- **Кажете на Вашия лекар, ако имате непоносимост към лактоза или към други захари.** Harvoni съдържа лактоза монохидрат. Ако имате непоносимост към лактоза, или ако са Ви казвали, че имате непоносимост към други захари, посъветвайте се с Вашия лекар, преди да приемете това лекарство.

Harvoni съдържа сънсет жълто FCF алуминиев лак (E110)

- **Кажете на Вашия лекар, ако сте алергични към сънсет жълто FCF алуминиев лак,** наричан още „E110“ преди да приемете това лекарство.

3. Как да приемате Harvoni

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Препоръчителна доза

Препоръчителната доза е **една таблетка един път дневно**. Вашият лекар ще Ви каже в продължение на колко седмици трябва да приемате Harvoni.

Поглъщайте таблетката цяла, със или без храна. Недейте да дъвчете, разтрошавате или разчупвате таблетката, понеже е много горчива. Кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако имате проблеми с преглъщането на таблетки.

Ако приемате антиацидно средство, приемайте го поне 4 часа преди или най-малко 4 часа след Harvoni.

Ако приемате инхибитор на протонната помпа, приемайте го по същото време, както Harvoni. Не го приемайте преди Harvoni.

Ако повърнете след прием на Harvoni, това може да повлияе на количеството му в кръвта Ви и да отслаби действието му.

- Ако повърнете **по-малко от 5 часа** след приема на Harvoni, вземете друга таблетка.
- Ако повърнете **повече от 5 часа** след приема на Harvoni, не е необходимо да приемате друга таблетка до времето за следващата Ви редовно назначена таблетка.

Ако сте приели повече от необходимата доза Harvoni

Ако случайно сте приели повече от препоръчаната доза, трябва да се свържете с Вашия лекар или с най-близкия център за спешна помощ, за съвет. Носете бутилката с таблетките със себе си, за да можете лесно да обясните какво сте приели.

Ако сте пропуснали да приемете Harvoni

Важно е да не пропускате доза от това лекарство.

Ако все пак сте пропуснали доза, изчислете колко време е изминало след последния Ви прием на Harvoni:

- **Ако това е в рамките на 18 часа** от момента, в който обичайно приемате Harvoni, трябва да приемете таблетката възможно най-скоро. След това приемете следващата доза в обичайното за Вас време.
- **Ако това е след 18 часа или повече** от момента в който обичайно приемате Harvoni, изчакайте и вземете следващата доза в обичайното време. Не вземайте двойна доза (две дози наведнъж).

Не спирайте приема на Harvoni

Не спирайте приема на това лекарство, освен ако не Ви е указано от Вашия лекар. Много е важно да завършите пълния курс на лечение, за да дадете възможност на лекарството да Ви излекува от инфекцията с вируса на хепатит С.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции. Когато приемате Harvoni може да получите една или повече от изброените по долу нежелани лекарствени реакции:

Много чести нежелани реакции

(могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- главоболие
- чувство на умора

Чести нежелани реакции

(могат да засегнат до 1 на 10 души)

- обрив

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване, посочена в Приложение V**. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Harvoni

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката и картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Harvoni

- **Активните вещества са** ледипасвир и софосбувир. Всяка филмирана таблетка съдържа 90 mg ледипасвир и 400 mg софосбувир.
- **Другите съставки са**
Ядро на таблетката:
Коповидон, лактоза монохидрат, микрокристална целулоза, кроскармелоза натрий, колоиден безводен силициев диоксид, магнезиев стеарат

Филмово покритие:
Поливинилов алкохол, титанов диоксид, макрогол 3350, талк, сънсет жълто FCF алуминиев лак (E110)

Как изглежда Harvoni и какво съдържа опаковката

Филмираните таблетки са оранжеви, с форма на диамант, с вдлъбнато релефно означение “GSI” от едната страна и „7985“ от другата. Таблетката е дълга 19 mm и широка 10 mm.

Всяка бутилка съдържа сушител силикагел, който трябва да се държи в бутилката, за да предпазва Вашите таблетки. Сушителят силикагел е поставен в отделно пликче или контейнерче и не трябва да се приема.

Предлагат се следните видове опаковки:

- картонени опаковки, съдържащи 1 бутилка с 28 филмирани таблетки
- картонени опаковки, съдържащи 3 бутилки по 28 (84) филмирани таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Gilead Sciences International Ltd.
Cambridge
CB21 6GT
Великобритания

Производител

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Lietuva

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

България

Gilead Sciences International Ltd.
Тел.: + 44 (0) 20 7136 8820

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SPRL-BVBA
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences International Ltd.
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Ireland

Gilead Sciences Ltd.
Tel: + 353 214 825999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Magyarország

Gilead Sciences International Ltd.
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Malta

Gilead Sciences International Ltd.
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel: + 48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences International Ltd.
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Slovenija

Gilead Sciences International Ltd.
Tel: + 44 (0) 20 7136 8820

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom

Gilead Sciences Ltd.
Tel: + 44 (0) 8000 113700

Дата на последно преразглеждане на листовката

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.