

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Harvoni 90 mg/400 mg potahované tablety
Harvoni 45 mg/200 mg potahované tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Harvoni 90 mg/400 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje ledipasvirum 90 mg a sofosbuvirum 400 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 157 mg laktosy (ve formě monohydrátu) a 47 mikrogramů oranžové žluti.

Harvoni 45 mg/200 mg potahované tablety

Jedna potahovaná tableta obsahuje ledipasvirum 45 mg a sofosbuvirum 200 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna potahovaná tableta obsahuje 78 mg laktosy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta.

Harvoni 90 mg/400 mg potahované tablety

Oranžová potahovaná tableta tvaru kosočtverce o velikosti přibližně 19 mm x 10 mm, s vyraženým označením „GSI“ na jedné straně a „7985“ na druhé straně.

Harvoni 45 mg/200 mg potahované tablety

Bílá potahovaná tableta tvaru tobolky o velikosti přibližně 14 mm x 7 mm, s vyraženým označením „GSI“ na jedné straně a „HRV“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Harvoni je indikován k léčbě chronické hepatitidy C (CHC) u dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 3 let (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

Pro genotypově specifické působení na virus hepatitidy C (HCV) viz body 4.4 a 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Harvoni má zahájit a sledovat lékař se zkušenostmi s léčbou pacientů s CHC.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Harvoni u dospělých je 90 mg/400 mg jednou denně, s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2).

Doporučená dávka přípravku Harvoni u pediatrických pacientů ve věku od 3 let závisí na tělesné hmotnosti (podrobně viz tabulka 2) a lze ji užívat s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2).

K léčbě chronické infekce HCV u pediatrických pacientů ve věku od 3 let, kteří mají potíže s polykáním potahovaných tablet, je dostupný přípravek Harvoni ve formě granulí. Další informace najdete v souhrnu údajů o přípravku pro přípravek Harvoni 33,75 mg/150 mg obalené granule v sáčku nebo Harvoni 45 mg/200 mg obalené granule v sáčku.

Tabulka 1: Doporučená doba trvání léčby přípravkem Harvoni a doporučené současné podávání s ribavirinem v určitých podskupinách

Populace pacientů (včetně pacientů současně infikovaných HIV)	Léčba a trvání
<i>Dospělí a pediatrickí pacienti ve věku od 3 let^a s CHC genotypu 1, 4, 5 nebo 6</i>	
Pacienti bez cirhózy	Harvoni po dobu 12 týdnů. - Harvoni po dobu 8 týdnů lze zvažovat u dříve neléčených pacientů infikovaných genotypem 1 (viz bod 5.1, studie ION-3).
Pacienti s kompenzovanou cirhózou	Harvoni + ribavirin ^{b,c} po dobu 12 týdnů nebo Harvoni (bez ribavirinu) po dobu 24 týdnů. - Harvoni (bez ribavirinu) po dobu 12 týdnů lze zvažovat u pacientů, kteří jsou považováni za pacienty s nízkým rizikem klinické progresse onemocnění a u kterých existuje možnost pozdějšího opakování léčby (viz bod 4.4).
Pacienti, kteří jsou po transplantaci jater bez cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou	Harvoni + ribavirin ^{b,c} po dobu 12 týdnů (viz bod 5.1). - Harvoni (bez ribavirinu) po dobu 12 týdnů (u pacientů bez cirhózy) nebo 24 týdnů (u pacientů s cirhózou) může být zvážen u pacientů, u kterých léčba ribavirinem není vhodná nebo s intolerancí ribavirinu.
Pacienti s dekompenzovanou cirhózou bez ohledu na stav transplantace jater	Harvoni + ribavirin ^d po dobu 12 týdnů (viz bod 5.1). - Harvoni (bez ribavirinu) po dobu 24 týdnů může být zvážen u pacientů, u kterých léčba ribavirinem není vhodná nebo s intolerancí ribavirinu.
<i>Dospělí a pediatrickí pacienti ve věku od 3 let^a s CHC genotypu 3</i>	
Pacienti s kompenzovanou cirhózou a/nebo po selhání předcházející léčby	Harvoni + ribavirin ^b po dobu 24 týdnů (viz body 4.4 a 5.1).

a Viz tabulka 2 s doporučenými dávkováními přípravku Harvoni založenými na tělesné hmotnosti pro pediatrické pacienty ve věku od 3 let.

b Dospělí: ribavirin podle tělesné hmotnosti (< 75 kg = 1 000 mg a ≥ 75 kg = 1 200 mg), podávaný perorálně spolu s jídlem rozdělený do dvou dávek.

c Pediatrickí pacienti: doporučené dávkování ribavirinu viz tabulka 4 níže.

d Doporučené dávkování ribavirinu u dospělých pacientů s dekompenzovanou cirhózou viz tabulka 3 níže.

Tabulka 2: Dávkování přípravku Harvoni ve formě tablet u pediatrických pacientů ve věku od 3 let*

Tělesná hmotnost (kg)	Dávkování přípravku Harvoni ve formě tablet	Denní dávka ledipasviru/sofosbuviru
≥ 35	jedna tableta o obsahu 90 mg/400 mg jednou denně nebo dvě tablety o obsahu 45 mg/200 mg jednou denně	90 mg/400 mg/den
17 až < 35	jedna tableta o obsahu 45 mg/200 mg jednou denně	45 mg/200 mg/den

* Přípravek Harvoni je rovněž dostupný ve formě granulí pro použití u pediatrických pacientů s CHC ve věku od 3 let (viz bod 5.1). Užívání tablet se nedoporučuje u pacientů s tělesnou hmotností < 17 kg. Další informace najdete v souhrnu údajů o přípravku pro přípravek Harvoni 33,75 mg/150 mg obalené granule v sáčku nebo Harvoni 45 mg/200 mg obalené granule v sáčku.

Tabulka 3. Pokyny pro dávkování ribavirinu při současném podávání s přípravkem Harvoni u dospělých pacientů s dekompenzovanou cirhózou

Pacient	Dávka ribavirinu*
Cirhóza před transplantací: třída B podle Child-Pugh-Turcotta (CPT)	1 000 mg denně u pacientů s tělesnou hmotností < 75 kg a 1 200 mg u pacientů s tělesnou hmotností ≥ 75 kg
Cirhóza před transplantací: třída C podle CPT	Počáteční dávku 600 mg lze při dobré snášenlivosti postupně titrovat až na maximální dávku 1 000/1 200 mg denně (1 000 mg u pacientů s tělesnou hmotností < 75 kg a 1 200 mg u pacientů s tělesnou hmotností ≥ 75 kg). Jestliže počáteční dávka není dobře snášena, má se dávka snížit na klinicky indikovanou podle hladin hemoglobinu.
Cirhóza po transplantaci: třída B nebo C podle CPT	

* Jestliže z důvodů snášenlivosti nelze dosáhnout lepší normalizace dávky ribavirinu (podle tělesné hmotnosti a funkce ledvin), je vhodné zvážit 24týdenní podávání kombinace přípravku Harvoni + ribavirinu z důvodu minimalizace rizika relapsu.

Když se k přípravku Harvoni u dospělých přidává ribavirin, nahlédněte rovněž do souhrnu údajů o přípravku pro ribavirin.

U pediatrických pacientů ve věku od 3 let se doporučuje následující dávkování ribavirinu, přičemž ribavirin se podává rozdělený do dvou dávek spolu s jídlem:

Tabulka 4: Pokyny pro dávkování ribavirinu při současném podávání s přípravkem Harvoni u pediatrických pacientů ve věku od 3 let.

Tělesná hmotnost v kg	Dávka ribavirinu*
<47	15 mg/kg/den
47–49	600 mg/den
50–65	800 mg/den
66–74	1 000 mg/den
> nebo = 75	1 200 mg/den

* Denní dávka ribavirinu je založena na tělesné hmotnosti a podává se perorálně spolu s jídlem rozdělená do dvou dávek.

Úprava dávkování ribavirinu u dospělých pacientů užívajících dávku 1 000-1 200 mg/den
Jestliže je přípravek Harvoni užíván v kombinaci s ribavirinem a jestliže se u pacienta vyskytnou závažné nežádoucí účinky potenciálně související s ribavirinem, je nutno dávku ribavirinu upravit nebo, je-li to vhodné, podávání přípravku přerušit, dokud nežádoucí účinky nevymizí nebo se nesníží jejich závažnost. Tabulka 5 uvádí pokyny pro úpravu dávkování a přerušování podávání přípravku na základě koncentrace hemoglobinu a kardiální funkce pacienta.

Tabulka 5: Pokyny pro úpravu dávkování ribavirinu při současném podávání s přípravkem Harvoni u dospělých pacientů

Laboratorní hodnoty	Snížit dávku ribavirinu na 600 mg/den při:	Přerušit podávání ribavirinu při:
Hemoglobin u pacientů bez onemocnění srdce	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hemoglobin u pacientů se stabilizovaným onemocněním srdce	snížení koncentrace hemoglobinu o ≥ 2 g/dl během kteréhokoliv 4týdenního období léčby	< 12 g/dl i přes 4týdenní užívání snížené dávky

Po vysazení ribavirinu z důvodu abnormálních hodnot laboratorních nálezů nebo klinické manifestace se lze pokusit o opětovné nasazení léčby ribavirinem v dávce 600 mg denně s dalším zvýšením dávky na 800 mg denně. Nedoporučuje se však zvýšit dávku ribavirinu na původní dávku (1 000 mg až 1 200 mg denně).

Pediatrická populace ve věku do 3 let

Bezpečnost a účinnost přípravku Harvoni u pediatrických pacientů ve věku do 3 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Vynechaná dávka

Pacienty je třeba poučit, že pokud budou zvracet do 5 hodin po užití přípravku, mají užít další tabletu. Jestliže budou zvracet za více než 5 hodin po užití přípravku, není potřebná další dávka (viz bod 5.1).

Pokud je vynechána dávka a neuplynulo více než 18 hodin od normální doby užití, je třeba pacienty poučit, aby užili tabletu co nejdříve, a pak užili další dávku v obvyklé době. Pokud uplynulo více než 18 hodin, je třeba pacienty poučit, aby počkali a užili další dávku v obvyklé době. Pacienty je třeba poučit, aby neužívali dvojnásobnou dávku.

Starší pacienti

U starších pacientů se nevyžaduje žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není potřebná úprava dávkování přípravku Harvoni.

Údaje o bezpečnosti u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná rychlost glomerulární filtrace [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) a u pacientů v terminálním stádiu onemocnění ledvin (*End Stage Renal Disease*, ESRD) vyžadujícím dialýzu jsou omezené. Přípravek Harvoni může být u těchto pacientů použit bez úpravy dávky, pokud nejsou k dispozici žádné jiné relevantní možnosti léčby (viz body 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (stupeň A, B nebo C podle Child-Pugha-Turcotta [CPT]) není potřebná úprava dávkování přípravku Harvoni (viz bod 5.2). Bezpečnost a účinnost ledipasviru/sofosbuviru byly vyhodnoceny u pacientů s dekompenzovanou cirhózou (viz bod 5.1).

Způsob podání

Perorální podání.

Pacienty je třeba poučit, že tabletu(y) je nutno polykat celé s jídlem nebo bez jídla. Vzhledem k hořké chuti se nedoporučuje kousat ani drtit potahované tablety (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Současné podávání s rosuvastatinem (viz bod 4.5).

Užívání se silnými induktory P-gp

Léčivé přípravky, které jsou silnými induktory střevního P-glykoproteinu (P-gp) (karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin, rifabutin a přípravky obsahující třezalku tečkovanou). Současné podávání významně sníží koncentrace ledipasviru a sofosbuviru v plazmě a může vést ke ztrátě účinnosti přípravku Harvoni (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Harvoni nesmí být podáván současně s jinými léčivými přípravky obsahujícími sofosbuvir.

Genotypově specifické působení

Informace o režimech doporučených pro různé genotypy HCV viz bod 4.2. Informace o genotypově specifickém virologickém klinickém působení viz bod 5.1.

Klinické údaje podporující užívání přípravku Harvoni u dospělých pacientů infikovaných HCV genotypu 3 jsou omezené (viz bod 5.1). Relativní účinnost 12týdenního režimu sestávajícího z ledipasviru/sofosbuviru + ribavirinu ve srovnání s 24týdenním režimem sestávajícím ze sofosbuviru + ribavirinu nebyla hodnocena. U všech dříve léčených pacientů s genotypem 3 a u dosud neléčených pacientů s genotypem 3 s cirhózou se doporučuje konzervativní 24týdenní léčba (viz bod 4.2). V případě infekce genotypem 3 má být použití přípravku Harvoni (vždy v kombinaci s ribavirinem) zvažováno pouze u pacientů, u nichž se má za to, že existuje vysoké riziko klinické progresse onemocnění, a pro které neexistují alternativní možnosti léčby.

Klinické údaje podporující užívání přípravku Harvoni u dospělých pacientů infikovaných HCV genotypu 2 a 6 jsou omezené (viz bod 5.1).

Závažná bradykardie a srdeční blokáda

Při užívání režimů zahrnujících sofosbuvir v kombinaci s amiodaronem byly pozorovány život ohrožující případy závažné bradykardie a srdeční blokády. Bradykardie obecně nastala během hodin až dnů, ale byly pozorovány případy s delší dobou do nástupu, většinou v období do 2 týdnů po zahájení léčby HCV.

Amiodaron má být u pacientů užívajících přípravek Harvoni používán pouze tehdy, jestliže jiná alternativní antiarytmická léčba není snášena nebo je kontraindikována.

Pokud je souběžné užívání amiodaronu považováno za nezbytné, doporučuje se, aby pacienti podstoupili monitorování srdeční funkce s hospitalizací po dobu prvních 48 hodin po zahájení souběžného podání, poté má probíhat ambulantní monitorování nebo monitorování srdečního tepu prováděné pacientem, a to každý den po dobu nejméně prvních 2 týdnů léčby.

Vzhledem k dlouhému poločasu amiodaronu má být výše popsáným způsobem monitorována srdeční funkce i u pacientů, kteří přestali amiodaron užívat během několika posledních měsíců a kteří zahajují léčbu přípravkem Harvoni.

Všichni pacienti, kteří souběžně užívají nebo v nedávné době užívali amiodaron, mají být varováni ohledně symptomů bradykardie a srdeční blokády a má jim být doporučeno, aby v případě, že se u nich tyto symptomy objeví, neprodleně vyhledali lékařskou pomoc.

Použití u pacientů s diabetem mellitem

U diabetiků může po zahájení léčby infekce HCV přímo působícími antiviroty dojít ke zlepšení kontroly glykemie, což může potenciálně vést k symptomatické hypoglykémii. U diabetiků, u nichž je zahájena léčba přímo působícími antiviroty, je třeba pečlivě monitorovat glykémii, zejména v prvních 3 měsících, a v případě potřeby upravit jejich antidiabetickou medikaci. O zahájení léčby přímo působícími antiviroty je třeba informovat lékaře, který má u pacienta na starosti léčbu diabetu.

Současná infekce HCV/HBV (virus hepatitidy B)

V průběhu nebo po ukončení léčby přímo působícími antiviroty byly hlášeny případy reaktivace viru hepatitidy typu B (HBV), některé z nich fatální. Před zahájením léčby má být u všech pacientů proveden screening HBV. Pacienti současně infikovaní HBV/HCV jsou ohrožení reaktivací HBV, a proto mají být monitorováni a ošetřováni podle aktuálních klinických doporučení.

Léčba pacientů dříve léčených antiviroty s přímým účinkem proti HCV

U pacientů, u nichž selže léčba ledipasvirem/sofosbuvirem, lze ve většině případů zjistit selekci mutací NS5A se vznikem rezistence, které podstatně snižují citlivost na ledipasvir (viz bod 5.1). Omezené údaje nasvědčují, že v dlouhodobém sledování nedochází k reverzi takových mutací NS5A. V současné době nejsou k dispozici žádné údaje svědčící pro účinnost opakované léčby u pacientů, u nichž selhala léčba ledipasvirem/sofosbuvirem, při následném použití režimu obsahujícího inhibitor NS5A. Podobně v současné době nejsou k dispozici žádné údaje svědčící pro účinnost inhibitorů proteáz NS3/4A u pacientů, u nichž dříve selhala léčba zahrnující inhibitory proteáz NS3/4A. U takových pacientů proto odstranění infekce HCV může být závislé na jiných třídách léčivých přípravků. Proto je třeba zvažovat delší léčbu u pacientů s nejistou možností pozdějšího opakování léčby.

Porucha funkce ledvin

Údaje o bezpečnosti u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná glomerulární filtrace [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) a ESRD vyžadujícím hemodialýzu jsou omezené. Přípravek Harvoni může být u těchto pacientů použit bez úpravy dávky, pokud nejsou k dispozici žádné jiné relevantní možnosti léčby (viz body 4.8, 5.1 a 5.2). Jestliže je přípravek Harvoni užíván v kombinaci s ribavirinem, prostudujte také souhrn údajů o přípravku pro ribavirin pro pacienty s clearance kreatininu (CrCl) < 50 ml/min (viz bod 5.2).

Dospělí pacienti s dekompenzovanou cirhózou a/nebo pacienti čekající na transplantaci jater nebo po transplantaci jater

Účinnost ledipasviru/sofosbuviru u pacientů infikovaných HCV genotypem 5 a genotypem 6 s dekompenzovanou cirhózou a/nebo u pacientů čekajících na transplantaci jater nebo po transplantaci jater nebyla hodnocena. Léčba přípravkem Harvoni má probíhat podle vyhodnocení možných přínosů a rizik pro jednotlivého pacienta.

Užívání se středně silnými induktory P-gp

Léčivé přípravky, které jsou středně silnými induktory střevního P-gp (např. oxkarbazepin), mohou snižovat koncentrace ledipasviru a sofosbuviru v plazmě a vést ke snížení terapeutického účinku přípravku Harvoni. Současné podávání takových léčivých přípravků s přípravkem Harvoni se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Užívání s některými antiretrovirovými režimy při léčbě infekce HIV

Bylo prokázáno, že přípravek Harvoni zvyšuje expozici tenofoviru, zejména jestliže je užíván společně s režimem léčby infekce HIV obsahujícím tenofovir-disoproxil-fumarát a přípravek pro optimalizaci farmakokinetiky (ritonavir nebo kobicistat). Bezpečnost tenofovir-disoproxil-fumarátu při

užívání kombinace přípravku Harvoni a přípravku pro optimalizaci farmakokinetiky nebyla stanovena. Je třeba zvážit možná rizika a přínosy související se současným podáváním přípravku Harvoni spolu s tabletou obsahující fixní kombinaci dávek elvitegraviru/kobicistatu/emtricitabinu/tenofovir-disoproxil-fumarátu nebo s tenofovir-disoproxil-fumarátem podávaným spolu s potencovaným inhibítorem proteázy HIV (např. atazanavir nebo darunavir), zejména u pacientů se zvýšeným rizikem poruchy funkce ledvin. U pacientů užívajících přípravky Harvoni současně s elvitegravirem/kobicistatem/emtricitabinem/tenofovir-disoproxil-fumarátem nebo s tenofovir-disoproxil-fumarátem a potencovaným inhibítorem proteázy HIV má být sledován výskyt nežádoucích účinků souvisejících s užíváním tenofoviru. Doporučení ohledně sledování funkce ledvin viz souhrn údajů o přípravku pro tenofovir-disoproxil-fumarát, emtricitabin/tenofovir-disoproxil-fumarát nebo elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovir-disoproxil-fumarát.

Užívání s inhibitory HMG-CoA reductázy

Současné podávání přípravku Harvoni a inhibitorů HMG-CoA reductázy (statinů) může významně zvyšovat koncentraci statinu, což je spojeno se zvýšeným rizikem myopatie a rhabdomyolýzy (viz bod 4.5).

Pediatrická populace

Použití přípravku Harvoni u pediatrických pacientů ve věku do 3 let se nedoporučuje, protože bezpečnost a účinnost přípravku u této populace nebyly stanoveny.

Pomocné látky

Přípravek Harvoni obsahuje azobarvivo oranžovou žlut (E110), které může způsobit alergické reakce. Obsahuje také laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento léčivý přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Protože přípravek Harvoni obsahuje ledipasvir a sofosbuvir, mohou se při užívání přípravku Harvoni vyskytnout jakékoli interakce, které byly zjištěny u těchto látek jednotlivě.

Možnost ovlivnění jiných léčivých přípravků přípravkem Harvoni

Ledipasvir je *in vitro* inhibítorem lékového transportéru P-gp a proteinu rezistence karcinomu prsu (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP) a může zvyšovat střevní absorpci současně podávaných substrátů těchto transportérů.

Možnost ovlivnění přípravku Harvoni jinými léčivými přípravky

Ledipasvir a sofosbuvir jsou substráty lékového transportéru P-gp a BCRP, zatímco GS-331007 jím není.

Léčivé přípravky, které jsou silnými induktory P-gp (karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin, rifabutin a přípravky obsahující třezalku tečkovanou), mohou významně snižovat koncentrace ledipasviru a sofosbuviru v plazmě a vést ke snížení terapeutického účinku ledipasviru/sofosbuviru, a proto je kontraindikováno jejich podávání s přípravkem Harvoni (viz bod 4.3). Léčivé přípravky, které jsou středně silnými induktory střevního P-gp (např. oxkarbazepin), mohou snižovat koncentrace ledipasviru a sofosbuviru v plazmě a vést ke snížení terapeutického účinku přípravku Harvoni. Současné podávání takových léčivých přípravků s přípravkem Harvoni se nedoporučuje (viz bod 4.4). Současné podávání přípravku Harvoni s léčivými přípravky, které inhibují P-gp a/nebo BCRP, může vést ke zvýšení koncentrací ledipasviru a sofosbuviru v plazmě bez zvýšení koncentrace GS-331007

v plazmě, přípravek Harvoni proto lze podávat spolu s inhibitory P-gp a/nebo BCRP. Klinicky významné lékové interakce s ledipasvirem/sofosbuvirem zprostředkované enzymy CYP450 nebo UGT1A1 se nepředpokládají.

Pacienti léčení antagonisty vitamínu K

Vzhledem k tomu, že se jaterní funkce může během léčby přípravkem Harvoni změnit, doporučuje se pečlivě monitorovat hodnoty mezinárodního normalizovaného poměru (INR).

Vliv léčby přímo působícími antivirotiky (DAA) na léky metabolizované játry

Farmakokinetika léků, které jsou metabolizovány játry (např. imunosupresivní látky, jako jsou inhibitory kalcineurinu), může být ovlivněna změnami funkce jater během léčby přímo působícími antivirotiky souvisejícími s clearance viru HCV.

Interakce mezi přípravkem Harvoni a jinými léčivými přípravky

Tabulka 6 obsahuje seznam zjištěných nebo potenciálně klinicky významných interakcí mezi léčivými přípravky (příčemž 90% interval spolehlivosti [CI] poměru geometrických průměrů při použití metody nejmenších čtverců [GLSM] byl v rámci „↔“, převyšoval „↑“ nebo nedosahoval „↓“ předem definované hranice ekvivalence). Popsané interakce mezi léčivými přípravky vycházejí ze studií provedených s ledipasvirem/sofosbuvirem nebo ledipasvirem a sofosbuvirem jako jednotlivými látkami, nebo se jedná o předpokládané interakce mezi léčivými přípravky, které se mohou u ledipasviru/sofosbuviru vyskytnout. Tato tabulka nezahrnuje všechny interakce.

Tabulka 6: Interakce mezi přípravkem Harvoni a jinými léčivými přípravky

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na koncentrace léčivých přípravků. Průměrné hodnoty (90% interval spolehlivosti) AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Harvoni
LÁTKY SNIŽUJÍCÍ KYSELOST		
		Se stoupající hodnotou pH klesá rozpustnost ledipasviru. Lze očekávat, že léčivé přípravky zvyšující pH v žaludku budou snižovat koncentraci ledipasviru.
<i>Antacida</i>		
např. hydroxid hlinitý nebo hydroxid hořečnatý, uhličitan vápenatý	Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↓ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Zvýšení pH v žaludku)	Mezi podáním antacida a přípravku Harvoni se doporučuje odstup 4 hodin.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na koncentrace léčivých přípravků. Průměrné hodnoty (90% interval spolehlivosti) AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Harvoni
<i>Antagonisté H₂-receptoru</i>		
<p>Famotidin (40 mg jedna dávka)/ ledipasvir (90 mg jedna dávka)^c/ sofosbuvir (400 mg jedna dávka)^{c,d}</p> <p>Famotidin podávaný současně s přípravkem Harvoni^d</p> <p>Cimetidin^e Nizatidin^e Ranitidin^e</p>	<p>Ledipasvir ↓ C_{max} 0,80 (0,69; 0,93) ↔ AUC 0,89 (0,76; 1,06)</p> <p>Sofosbuvir ↑ C_{max} 1,15 (0,88; 1,50) ↔ AUC 1,11 (1,00; 1,24)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,06 (0,97; 1,14) ↔ AUC 1,06 (1,02; 1,11)</p> <p>(Zvýšení pH v žaludku)</p>	<p>Antagonisty H₂-receptoru lze podávat současně s přípravkem Harvoni nebo postupně v dávce, která nepřekračuje dávky srovnatelné s dávkou famotidinu 40 mg dvakrát denně.</p>
<p>Famotidin (40 mg jedna dávka)/ ledipasvir (90 mg jedna dávka)^c/ sofosbuvir (400 mg jedna dávka)^{c,d}</p> <p>Famotidin podávaný 12 hodin před přípravkem Harvoni^d</p>	<p>Ledipasvir ↓ C_{max} 0,83 (0,69; 1,00) ↔ AUC 0,98 (0,80; 1,20)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,00 (0,76; 1,32) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,10)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,13 (1,07; 1,20) ↔ AUC 1,06 (1,01; 1,12)</p> <p>(Zvýšení pH v žaludku)</p>	
<i>Inhibitory protonové pumpy</i>		
<p>Omeprazol (20 mg jednou denně)/ ledipasvir (90 mg jedna dávka)^c/ sofosbuvir (400 mg jedna dávka)^c</p> <p>Omeprazol podávaný současně s přípravkem Harvoni</p> <p>Lansoprazol^e Rabeprazol^e Pantoprazol^e Esomeprazol^e</p>	<p>Ledipasvir ↓ C_{max} 0,89 (0,61; 1,30) ↓ AUC 0,96 (0,66; 1,39)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,12 (0,88; 1,42) ↔ AUC 1,00 (0,80; 1,25)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,14 (1,01; 1,29) ↔ AUC 1,03 (0,96; 1,12)</p> <p>(Zvýšení pH v žaludku)</p>	<p>Dávky inhibitoru protonové pumpy srovnatelné s omeprazolem 20 mg lze podávat současně s přípravkem Harvoni. Inhibitory protonové pumpy se nemají užívat před přípravkem Harvoni.</p>
ANTIARYTMIKA		
<p>Amiodaron</p>	<p>Účinek na koncentrace amiodaronu, sofosbuviru a ledipasviru není znám.</p>	<p>Souběžné podávání amiodaronu s režimem obsahujícím sofosbuvir může vést k závažné symptomatické bradykardii. Používejte pouze tehdy, není-li k dispozici jiná alternativa. Při podávání tohoto léčivého přípravku s přípravkem Harvoni se doporučuje pečlivé sledování (viz body 4.4 a 4.8).</p>

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na koncentrace léčivých přípravků. Průměrné hodnoty (90% interval spolehlivosti) AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Harvoni
Digoxin	Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↑ Digoxin ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Inhibice P-gp)	Současné podávání přípravku Harvoni s digoxinem může zvyšovat koncentraci digoxinu. Při současném podávání přípravku Harvoni a digoxinu je nutná opatrnost a doporučuje se monitorování terapeutických koncentrací digoxinu.
ANTIKOAGULANCIA		
Dabigatran-etexilát	Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↑ Dabigatran ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Inhibice P-gp)	V případech, kdy je dabigatran-etexilát podáván současně s přípravkem Harvoni, se doporučuje klinické monitorování a vyhledávání známek krvácení a anémie. Pacienty se zvýšeným rizikem krvácení následkem expozice dabigatran-etexilátu pomůže identifikovat test krevní srážlivosti.
Antagonisté vitamínu K	Interakce nebyly studovány.	Doporučuje se pečlivé monitorování INR u všech antagonistů vitamínu K, a to vzhledem ke změnám jaterní funkce během léčby přípravkem Harvoni.
ANTIKNVULZIVA		
Fenobarbital Fenytoin	Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Indukce P-gp)	Přípravek Harvoni je kontraindikován s fenobarbitalem a fenytoinem (viz bod 4.3).
Karbamazepin	Interakce nebyla studována <i>Očekává se:</i> ↓ Ledipasvir <i>Pozorováno:</i> Sofosbuvir ↓ C _{max} 0,52 (0,43; 0,62) ↓ AUC 0,52 (0,46; 0,59) C _{min} (NA) GS-331007 ↔ C _{max} 1,04 (0,97; 1,11) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,04) C _{min} (NA) (Indukce P-gp)	Přípravek Harvoni je kontraindikován s karbamazepinem (viz bod 4.3).
Oxkarbazepin	Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Indukce P-gp)	Očekává se, že současné podávání přípravku Harvoni s oxkarbazepinem snižuje koncentraci ledipasviru a sofosbuviru a vede ke sníženému terapeutickému účinku přípravku Harvoni. Současné podávání se nedoporučuje (viz bod 4.4).

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na koncentrace léčivých přípravků. Průměrné hodnoty (90% interval spolehlivosti) AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Harvoni
ANTIMYKOBAKTERIÁLNÍ PŘÍPRAVKY		
Rifampicin (600 mg jednou denně)/ ledipasvir (90 mg jedna dávka) ^d	<p>Interakce nebyla studována.</p> <p><i>Očekává se:</i></p> <p>Rifampicin ↔ C_{max} ↔ AUC ↔ C_{min}</p> <p><i>Pozorováno:</i></p> <p>Ledipasvir ↓ C_{max} 0,65 (0,56; 0,76) ↓ AUC 0,41 (0,36; 0,48)</p> <p>(Indukce P-gp)</p>	Přípravek Harvoni je kontraindikován s rifampicinem (viz bod 4.3).
Rifampicin (600 mg jednou denně)/ sofosbuvir (400 mg jedna dávka) ^d	<p>Interakce nebyla studována.</p> <p><i>Očekává se:</i></p> <p>Rifampicin ↔ C_{max} ↔ AUC ↔ C_{min}</p> <p><i>Pozorováno:</i></p> <p>Sofosbuvir ↓ C_{max} 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03)</p> <p>(Indukce P-gp)</p>	
Rifabutin	<p>Interakce nebyla studována.</p> <p><i>Očekává se:</i></p> <p>↓ Ledipasvir</p> <p><i>Pozorováno:</i></p> <p>Sofosbuvir ↓ C_{max} 0,64 (0,53; 0,77) ↓ AUC 0,76 (0,63; 0,91) C_{min} (NA)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,15 (1,03; 1,27) ↔ AUC 1,03 (0,95; 1,12) C_{min} (NA)</p> <p>(Indukce P-gp)</p>	Přípravek Harvoni je kontraindikován s rifabutinem (viz bod 4.3).
Rifapentin	<p>Interakce nebyla studována.</p> <p><i>Očekává se:</i></p> <p>↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p> <p>(Indukce P-gp)</p>	Očekává se, že současné podávání přípravku Harvoni s rifapentinem snižuje koncentraci ledipasviru a sofosbuviru a vede ke sníženému terapeutickému účinku přípravku Harvoni. Takové současné podávání se nedoporučuje.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na koncentrace léčivých přípravků. Průměrné hodnoty (90% interval spolehlivosti) AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Harvoni
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
<p>Midazolam (2,5 mg jedna dávka)/ ledipasvir (90 mg jedna dávka)</p> <p>Ledipasvir (90 mg jednou denně)</p>	<p><i>Pozorováno:</i></p> <p>Midazolam ↔ C_{max} 1,07 (1,00; 1,14) ↔ AUC 0,99 (0,95; 1,04) (inhibice CYP3A)</p> <p>Midazolam ↔ C_{max} 0,95 (0,87; 1,04) ↔ AUC 0,89 (0,84; 0,95) (indukce CYP3A)</p> <p><i>Očekává se:</i></p> <p>↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p>	<p>Nevyžaduje se úprava dávkování přípravku Harvoni ani midazolamu.</p>
ANTIVIROTIKA PROTI HIV: INHIBITORY REVERZNÍ TRANSKRIPTÁZY		
<p>Efavirenz/ emtricitabin/ tenofovir-disoproxil-fumarát (600 mg/ 200 mg/ 300 mg/ jednou denně)/ ledipasvir (90 mg jednou denně)/ sofosbuvir (400 mg jednou denně)^{c, d}</p>	<p>Efavirenz ↔ C_{max} 0,87 (0,79; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,84; 0,96) ↔ C_{min} 0,91 (0,83; 0,99)</p> <p>Emtricitabin ↔ C_{max} 1,08 (0,97; 1,21) ↔ AUC 1,05 (0,98; 1,11) ↔ C_{min} 1,04 (0,98; 1,11)</p> <p>Tenofovir ↑ C_{max} 1,79 (1,56; 2,04) ↑ AUC 1,98 (1,77; 2,23) ↑ C_{min} 2,63 (2,32; 2,97)</p> <p>Ledipasvir ↓ C_{max} 0,66 (0,59; 0,75) ↓ AUC 0,66 (0,59; 0,75) ↓ C_{min} 0,66 (0,57; 0,76)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,94 (0,81; 1,10)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 0,86 (0,76; 0,96) ↔ AUC 0,90 (0,83; 0,97) ↔ C_{min} 1,07 (1,02; 1,13)</p>	<p>Nevyžaduje se úprava dávkování přípravku Harvoni ani efavirenzu/ emtricitabinu/ tenofovir-disoproxil-fumarátu.</p>

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na koncentrace léčivých přípravků. Průměrné hodnoty (90% interval spolehlivosti) AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Harvoni
Emtricitabin/ rilpivirin/ tenofovir-disoproxil-fumarát (200 mg/ 25 mg/ 300 mg jednou denně)/ ledipasvir (90 mg jednou denně) ^c / sofosbuvir (400 mg jednou denně) ^{c, d}	<p>Emtricitabin</p> <p>↔ C_{max} 1,02 (0,98; 1,06)</p> <p>↔ AUC 1,05 (1,02; 1,08)</p> <p>↔ C_{min} 1,06 (0,97; 1,15)</p> <p>Rilpivirin</p> <p>↔ C_{max} 0,97 (0,88; 1,07)</p> <p>↔ AUC 1,02 (0,94; 1,11)</p> <p>↔ C_{min} 1,12 (1,03; 1,21)</p> <p>Tenofovir</p> <p>↔ C_{max} 1,32 (1,25; 1,39)</p> <p>↑ AUC 1,40 (1,31; 1,50)</p> <p>↑ C_{min} 1,91 (1,74; 2,10)</p> <p>Ledipasvir</p> <p>↔ C_{max} 1,01 (0,95; 1,07)</p> <p>↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15)</p> <p>↔ C_{min} 1,16 (1,08; 1,25)</p> <p>Sofosbuvir</p> <p>↔ C_{max} 1,05 (0,93; 1,20)</p> <p>↔ AUC 1,10 (1,01; 1,21)</p> <p>GS-331007</p> <p>↔ C_{max} 1,06 (1,01; 1,11)</p> <p>↔ AUC 1,15 (1,11; 1,19)</p> <p>↔ C_{min} 1,18 (1,13; 1,24)</p>	Nevyžaduje se úprava dávkování přípravku Harvoni ani emtricitabinu/ rilpivirinu/ tenofovir-disoproxil-fumarátu.
Abakavir/ lamivudin (600 mg/ 300 mg jednou denně)/ ledipasvir (90 mg jednou denně) ^c / sofosbuvir (400 mg jednou denně) ^{c, d}	<p>Abakavir</p> <p>↔ C_{max} 0,92 (0,87; 0,97)</p> <p>↔ AUC 0,90 (0,85; 0,94)</p> <p>Lamivudin</p> <p>↔ C_{max} 0,93 (0,87; 1,00)</p> <p>↔ AUC 0,94 (0,90; 0,98)</p> <p>↔ C_{min} 1,12 (1,05; 1,20)</p> <p>Ledipasvir</p> <p>↔ C_{max} 1,10 (1,01; 1,19)</p> <p>↔ AUC 1,18 (1,10; 1,28)</p> <p>↔ C_{min} 1,26 (1,17; 1,36)</p> <p>Sofosbuvir</p> <p>↔ C_{max} 1,08 (0,85; 1,35)</p> <p>↔ AUC 1,21 (1,09; 1,35)</p> <p>GS-331007</p> <p>↔ C_{max} 1,00 (0,94; 1,07)</p> <p>↔ AUC 1,05 (1,01; 1,09)</p> <p>↔ C_{min} 1,08 (1,01; 1,14)</p>	Nevyžaduje se úprava dávkování přípravku Harvoni ani abakaviru/ lamivudinu.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na koncentrace léčivých přípravků. Průměrné hodnoty (90% interval spolehlivosti) AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Harvoni
ANTIVIROTIKA PROTI HIV: INHIBITORY PROTEÁZY HIV		
Atazanavir potencovaný ritonavirem (300 mg/ 100 mg jednou denně)/ ledipasvir (90 mg jednou denně) ^c / sofosbuvir (400 mg jednou denně) ^{c, d}	<p>Atazanavir ↔ C_{max} 1,07 (1,00; 1,15) ↔ AUC 1,33 (1,25; 1,42) ↑ C_{min} 1,75 (1,58; 1,93)</p> <p>Ledipasvir ↑ C_{max} 1,98 (1,78; 2,20) ↑ AUC 2,13 (1,89; 2,40) ↑ C_{min} 2,36 (2,08; 2,67)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C_{max} 0,96 (0,88; 1,05) ↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15)</p> <p>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)</p>	<p>Nevyžaduje se úprava dávkování přípravku Harvoni ani atazanaviru (potencovaného ritonavirem).</p> <p>Informace o kombinaci tenofovir/emtricitabin + atazanavir/ritonavir viz níže.</p>
<p>Atazanavir potencovaný ritonavirem (300 mg/ 100 mg jednou denně) + emtricitabin/ tenofovir-disoproxil-fumarát (200 mg/ 300 mg jednou denně)/ ledipasvir (90 mg jednou denně)^c/ sofosbuvir (400 mg jednou denně)^{c, d}</p> <p>Podávané současně^f</p>	<p>Atazanavir ↔ C_{max} 1,07 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,27 (1,18; 1,37) ↑ C_{min} 1,63 (1,45; 1,84)</p> <p>Ritonavir ↔ C_{max} 0,86 (0,79; 0,93) ↔ AUC 0,97 (0,89; 1,05) ↑ C_{min} 1,45 (1,27; 1,64)</p> <p>Emtricitabin ↔ C_{max} 0,98 (0,94; 1,02) ↔ AUC 1,00 (0,97; 1,04) ↔ C_{min} 1,04 (0,96; 1,12)</p> <p>Tenofovir ↑ C_{max} 1,47 (1,37; 1,58) ↔ AUC 1,35 (1,29; 1,42) ↑ C_{min} 1,47 (1,38; 1,57)</p> <p>Ledipasvir ↑ C_{max} 1,68 (1,54; 1,84) ↑ AUC 1,96 (1,74; 2,21) ↑ C_{min} 2,18 (1,91; 2,50)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,01 (0,88; 1,15) ↔ AUC 1,11 (1,02; 1,21)</p> <p>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)</p>	<p>Při současném podávání s tenofovir-disoproxil-fumarátem užívaným spolu s atazanavirem/ritonavirem přípravek Harvoni zvyšoval koncentraci tenofoviru.</p> <p>Bezpečnost tenofovir-disoproxil-fumarátu při užívání kombinace přípravku Harvoni a přípravku pro optimalizaci farmakokinetiky (např. ritonaviru nebo kobicistatu) nebyla stanovena.</p> <p>Tato kombinace má být užívána opatrně a za častého monitorování funkce ledvin, pokud nejsou k dispozici jiné možnosti (viz bod 4.4).</p> <p>Koncentrace atazanaviru jsou rovněž zvýšeny, s rizikem zvýšení hladin bilirubinu/ikteru. Toto riziko je ještě vyšší, jestliže je ribavirin užíván jako součást léčby infekce HCV.</p>

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na koncentrace léčivých přípravků. Průměrné hodnoty (90% interval spolehlivosti) AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Harvoni
Darunavir potencovaný ritonavirem (800 mg/ 100 mg jednou denně)/ ledipasvir (90 mg jednou denně) ^d	<p>Darunavir</p> <p>↔ C_{max} 1,02 (0,88; 1,19)</p> <p>↔ AUC 0,96 (0,84; 1,11)</p> <p>↔ C_{min} 0,97 (0,86; 1,10)</p> <p>Ledipasvir</p> <p>↑ C_{max} 1,45 (1,34; 1,56)</p> <p>↑ AUC 1,39 (1,28; 1,49)</p> <p>↑ C_{min} 1,39 (1,29; 1,51)</p>	<p>Nevyžaduje se úprava dávkování přípravku Harvoni ani darunaviru (potencovaného ritonavirem).</p> <p>Informace o kombinaci tenofovir/emtricitabin + darunavir/ritonavir viz níže.</p>
Darunavir potencovaný ritonavirem (800 mg/ 100 mg jednou denně)/ sofosbuvir (400 mg jednou denně)	<p>Darunavir</p> <p>↔ C_{max} 0,97 (0,94; 1,01)</p> <p>↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00)</p> <p>↔ C_{min} 0,86 (0,78; 0,96)</p> <p>Sofosbuvir</p> <p>↑ C_{max} 1,45 (1,10; 1,92)</p> <p>↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59)</p> <p>GS-331007</p> <p>↔ C_{max} 0,97 (0,90; 1,05)</p> <p>↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30)</p>	
<p>Darunavir potencovaný ritonavirem (800 mg/ 100 mg jednou denně) + emtricitabin/ tenofovir-disoproxil-fumarát (200 mg/ 300 mg jednou denně)/ ledipasvir (90 mg jednou denně)^{c/} sofosbuvir (400 mg jednou denně)^{c, d}</p> <p>Podávané současně^f</p>	<p>Darunavir</p> <p>↔ C_{max} 1,01 (0,96; 1,06)</p> <p>↔ AUC 1,04 (0,99; 1,08)</p> <p>↔ C_{min} 1,08 (0,98; 1,20)</p> <p>Ritonavir</p> <p>↔ C_{max} 1,17 (1,01; 1,35)</p> <p>↔ AUC 1,25 (1,15; 1,36)</p> <p>↑ C_{min} 1,48 (1,34; 1,63)</p> <p>Emtricitabin</p> <p>↔ C_{max} 1,02 (0,96; 1,08)</p> <p>↔ AUC 1,04 (1,00; 1,08)</p> <p>↔ C_{min} 1,03 (0,97; 1,10)</p> <p>Tenofovir</p> <p>↑ C_{max} 1,64 (1,54; 1,74)</p> <p>↑ AUC 1,50 (1,42; 1,59)</p> <p>↑ C_{min} 1,59 (1,49; 1,70)</p> <p>Ledipasvir</p> <p>↔ C_{max} 1,11 (0,99; 1,24)</p> <p>↔ AUC 1,12 (1,00; 1,25)</p> <p>↔ C_{min} 1,17 (1,04; 1,31)</p> <p>Sofosbuvir</p> <p>↓ C_{max} 0,63 (0,52; 0,75)</p> <p>↓ AUC 0,73 (0,65; 0,82)</p> <p>GS-331007</p> <p>↔ C_{max} 1,10 (1,04; 1,16)</p> <p>↔ AUC 1,20 (1,16; 1,24)</p> <p>↔ C_{min} 1,26 (1,20; 1,32)</p>	<p>Při současném podávání s darunavirem/ritonavirem užívaným spolu s tenofovir-disoproxil-fumarátem přípravek Harvoni zvyšoval koncentraci tenofoviru.</p> <p>Bezpečnost tenofovir-disoproxil-fumarátu při užívání kombinace přípravku Harvoni a přípravku pro optimalizaci farmakokinetiky (např. ritonaviru nebo kobicistatu) nebyla stanovena.</p> <p>Tato kombinace má být užívána opatrně a za častého monitorování funkce ledvin, pokud nejsou k dispozici jiné možnosti (viz bod 4.4).</p>

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na koncentrace léčivých přípravků. Průměrné hodnoty (90% interval spolehlivosti) AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Harvoni
Lopinavir potencionovaný ritonavirem + emtricitabin/tenofovir-disoproxil-fumarát	Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↑ Lopinavir ↑ Ritonavir ↔ Emtricitabin ↑ Tenofovir ↑ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Při současném podávání s lopinavirem/ritonavirem užívaným spolu s tenofovir-disoproxil-fumarátem se předpokládá, že přípravek Harvoni zvyšuje koncentraci tenofoviru. Bezpečnost tenofovir-disoproxil-fumarátu při užívání kombinace přípravku Harvoni a přípravku pro optimalizaci farmakokinetiky (např. ritonaviru nebo kobicistatu) nebyla stanovena. Tato kombinace má být užívána opatrně a za častého monitorování funkce ledvin, pokud nejsou k dispozici jiné možnosti (viz bod 4.4).
Tipranavir potencionovaný ritonavirem	Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Indukce P-gp)	Očekává se, že současné podávání přípravku Harvoni s tipranavirem (potencionovým ritonavirem) snižuje koncentraci ledipasviru a vede ke sníženému terapeutickému účinku přípravku Harvoni. Současné podávání se nedoporučuje.
ANTIVIROTIKA PROTI HIV: INHIBITORY INTEGRÁZY		
Raltegravir (400 mg dvakrát denně)/ledipasvir (90 mg jednou denně) ^d	Raltegravir ↓ C _{max} 0,82 (0,66; 1,02) ↔ AUC 0,85 (0,70; 1,02) ↑ C _{min} 1,15 (0,90; 1,46) Ledipasvir ↔ C _{max} 0,92 (0,85; 1,00) ↔ AUC 0,91 (0,84; 1,00) ↔ C _{min} 0,89 (0,81; 0,98)	Nevyžaduje se úprava dávkování přípravku Harvoni ani raltegraviru.
Raltegravir (400 mg dvakrát denně)/sofosbuvir (400 mg jednou denně) ^d	Raltegravir ↓ C _{max} 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ C _{min} 0,95 (0,81; 1,12) Sofosbuvir ↔ 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)	

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na koncentrace léčivých přípravků. Průměrné hodnoty (90% interval spolehlivosti) AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Harvoni
Elvitegravir/ kobicistat/ emtricitabin/ tenofovir-disoproxil-fumarát (150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg jednou denně)/ ledipasvir (90 mg jednou denně) ^c / sofosbuvir (400 mg jednou denně) ^c	<p>Interakce nebyla studována.</p> <p><i>Očekává se:</i> ↔ Emtricitabin ↑ Tenofovir</p> <p><i>Pozorováno:</i> Elvitegravir ↔ C_{max} 0,88 (0,82; 0,95) ↔ AUC 1,02 (0,95; 1,09) ↑ C_{min} 1,36 (1,23; 1,49)</p> <p>Kobicistat ↔ C_{max} 1,25 (1,18; 1,32) ↑ AUC 1,59 (1,49; 1,70) ↑ C_{min} 4,25 (3,47; 5,22)</p> <p>Ledipasvir ↑ C_{max} 1,63 (1,51; 1,75) ↑ AUC 1,78 (1,64; 1,94) ↑ C_{min} 1,91 (1,76; 2,08)</p> <p>Sofosbuvir ↑ C_{max} 1,33 (1,14; 1,56) ↑ AUC 1,36 (1,21; 1,52)</p> <p>GS-331007 ↑ C_{max} 1,33 (1,22; 1,44) ↑ AUC 1,44 (1,41; 1,48) ↑ C_{min} 1,53 (1,47; 1,59)</p>	<p>Očekává se, že při současném podávání s elvitegravirem/ kobicistatem/ emtricitabinem/ tenofovir-disoproxil-fumarátem přípravek Harvoni zvyšuje koncentraci tenofoviru.</p> <p>Bezpečnost tenofovir-disoproxil-fumarátu při užívání kombinace přípravku Harvoni a přípravku pro optimalizaci farmakokinetiky (např. ritonaviru nebo kobicistatu) nebyla stanovena.</p> <p>Tato kombinace má být užívána opatrně a za častého monitorování funkce ledvin, pokud nejsou k dispozici jiné možnosti (viz bod 4.4).</p>
Dolutegravir	<p>Interakce nebyla studována.</p> <p><i>Očekává se:</i> ↔ Dolutegravir ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p>	Nevyžaduje se úprava dávkování.
ROSTLINNÉ PŘÍPRAVKY		
Třezalka tečkovaná	<p>Interakce nebyla studována.</p> <p><i>Očekává se:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p> <p>(Indukce P-gp)</p>	Přípravek Harvoni je kontraindikován s přípravky obsahujícími třezalku (viz bod 4.3).
INHIBITORY HMG-CoA REDUKTÁZY		
Rosuvastatin ⁸	<p>↑ Rosuvastatin</p> <p>(Inhibice lékových transportérů OATP a BCRP)</p>	Současné podávání přípravku Harvoni s rosuvastatinem může významně zvyšovat koncentraci rosuvastatinu (několikanásobné zvýšení AUC), což je spojeno se zvýšeným rizikem myopatie, včetně rhabdomyolýzy. Současné podávání přípravku Harvoni s rosuvastatinem je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na koncentrace léčivých přípravků. Průměrné hodnoty (90% interval spolehlivosti) AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Harvoni
Pravastatin ^g	↑ Pravastatin	Současné podávání přípravku Harvoni s pravastatinem může významně zvyšovat koncentraci pravastatinu, což je spojeno se zvýšeným rizikem myopatie. Doporučuje se provádění klinických a biochemických kontrol u těchto pacientů a může být potřebná úprava dávkování (viz bod 4.4).
Jiné statiny	<i>Očekává se:</i> ↑ Statiny	Nelze vyloučit interakce s jinými inhibitory HMG-CoA reduktázy. Při současném podávání s přípravkem Harvoni je třeba zvážit snížení dávky statinů a pečlivě monitorovat nežádoucí účinky statinů (viz bod 4.4).
NARKOTICKÁ ANALGETIKA		
Methadon	Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↔ Ledipasvir	Nevyžaduje se úprava dávkování přípravku Harvoni ani methadonu.
Methadon (Udržovací terapie methadonem [30 až 130 mg/denně])/ sofosbuvir (400 mg jednou denně) ^d	R-methadon ↔ C _{max} 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C _{min} 0,94 (0,77; 1,14) S-methadon ↔ C _{max} 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C _{min} 0,95 (0,74; 1,22) Sofosbuvir ↓ 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)	
IMUNOSUPRESIVA		
Cyklosporin ^g	Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↑ Ledipasvir ↔ Cyklosporin	Při zahájení současného podávání přípravku Harvoni a cyklosporinu se nevyžaduje úprava dávkování. Později je však nutné pečlivé monitorování a může být potřebná případná úprava dávky cyklosporinu.
Cyklosporin (600 mg jedna dávka)/ sofosbuvir (400 mg jedna dávka) ^h	Cyklosporin ↔ C _{max} 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14) Sofosbuvir ↑ 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)	
Takrolimus	Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↔ Ledipasvir	Při zahájení současného podávání přípravku Harvoni a takrolimu se nevyžaduje úprava dávkování. Později je však nutné pečlivé monitorování a může být nutná případná úprava

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na koncentrace léčivých přípravků. Průměrné hodnoty (90% interval spolehlivosti) AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Harvoni
Takrolimus (5 mg jedna dávka)/ sofosbuvir (400 mg jedna dávka) ^h	Takrolimus ↓ C _{max} 0,73 (0,59; 0,90) ↑ AUC 1,09 (0,84; 1,40) Sofosbuvir ↓ 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)	dávky takrolimu.
PERORÁLNÍ ANTIKONCEPCE		
Norgestimát/ ethinylestradiol (norgestimát 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ ethinylestradiol 0,025 mg)/ ledipasvir (90 mg jednou denně) ^d	Norelgestromin ↔ C _{max} 1,02 (0,89; 1,16) ↔ AUC 1,03 (0,90; 1,18) ↔ C _{min} 1,09 (0,91; 1,31) Norgestrel ↔ C _{max} 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,99 (0,82; 1,20) ↔ C _{min} 1,00 (0,81; 1,23) Ethinylestradiol ↑ C _{max} 1,40 (1,18; 1,66) ↔ AUC 1,20 (1,04; 1,39) ↔ C _{min} 0,98 (0,79; 1,22)	Nevyžaduje se úprava dávkování perorální antikoncepce.
Norgestimát/ ethinylestradiol (norgestimát 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ ethinylestradiol 0,025 mg)/ sofosbuvir (400 mg jednou denně) ^d	Norelgestromin ↔ C _{max} 1,07 (0,94; 1,22) ↔ AUC 1,06 (0,92; 1,21) ↔ C _{min} 1,07 (0,89; 1,28) Norgestrel ↔ C _{max} 1,18 (0,99; 1,41) ↑ AUC 1,19 (0,98; 1,45) ↑ C _{min} 1,23 (1,00; 1,51) Ethinylestradiol ↔ C _{max} 1,15 (0,97; 1,36) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,26) ↔ C _{min} 0,99 (0,80; 1,23)	

- Průměrný poměr (90% CI) farmakokinetických parametrů ve studii současně podávaných léčivých přípravků samostatně nebo v kombinaci. Žádný účinek = 1,00.
- Všechny studie interakcí jsou prováděny u zdravých dobrovolníků.
- Podáván jako přípravek Harvoni.
- Nepřítomnost farmakokinetických interakcí, hranice 70-143 %.
- Léky, které patří do třídy, kde lze předvídat podobné interakce.
- Postupné podávání (s odstupem 12 hodin) atazanaviru/ritonaviru + emtricitabinu/tenofovir-disoproxil-fumarátu nebo darunaviru/ritonaviru + emtricitabinu/tenofovir-disoproxil-fumarátu a přípravku Harvoni vedlo k podobným výsledkům.
- Tato studie byla prováděna při současném podávání dalších dvou antivirotik s přímým účinkem.
- Hranice bioekvivalence/ekvivalence 80-125 %.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

Při užívání přípravku Harvoni v kombinaci s ribavirinem je třeba důsledně dbát na to, aby se zabránilo otěhotnění pacientek a partnerek mužských pacientů. U všech druhů zvířat vystavených účinkům ribavirinu byly prokázány významné teratogenní účinky a/nebo účinky způsobující úmrtí embrya.

Ženy ve fertilním věku nebo jejich partneři musí během léčby a určitou dobu po ukončení léčby užívat účinnou formu antikoncepce, jak je doporučováno v souhrnu údajů o přípravku pro ribavirin. Další informace najdete v souhrnu údajů o přípravku pro ribavirin.

Těhotenství

Údaje o podávání ledipasviru, sofosbuviru nebo přípravku Harvoni těhotným ženám jsou omezené (méně než 300 ukončených těhotenství) nebo nejsou k dispozici.

Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé škodlivé účinky. U potkanů a králíků nebyly po ledipasviru nebo sofosbuviru pozorovány žádné významné účinky na vývoj plodu. Nebylo však možné plně odhadnout hranice expozice dosažené pro sofosbuvir u potkanů v porovnání s expozicí u člověka při doporučené klinické dávce (viz bod 5.3).

Podávání přípravku Harvoni v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se ledipasvir nebo sofosbuvir a jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka.

Dostupné farmakokinetické údaje u zvířat prokázaly vylučování ledipasviru a metabolitů sofosbuviru do mléka (viz bod 5.3).

Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Přípravek Harvoni se proto během kojení nemá podávat.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku přípravku Harvoni na lidskou fertilitu. Studie na zvířatech nenaznačují škodlivé účinky ledipasviru nebo sofosbuviru na fertilitu.

Pokud je však současně s přípravkem Harvoni podáván ribavirin, platí kontraindikace ohledně užívání ribavirinu v těhotenství a během kojení (viz též souhrn údajů o přípravku pro ribavirin).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Harvoni (podávaný samostatně nebo v kombinaci s ribavirinem) nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienty je však třeba upozornit, že u pacientů léčených ledipasvirem/sofosbuvirem se ve srovnání s placebem častěji vyskytovala únava.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí profilu bezpečnosti u dospělých pacientů

Hodnocení bezpečnosti přípravku Harvoni bylo především založeno na souhrnných údajích z klinických studií fáze 3 bez kontrolní skupiny u 1 952 pacientů, kteří užívali přípravek Harvoni po dobu 8, 12 nebo 24 týdnů (včetně 872 pacientů, kteří užívali přípravek Harvoni v kombinaci s ribavirinem).

Podíl pacientů, kteří natrvalo vysadili léčbu vzhledem k nežádoucím příhodám, byl 0 %, < 1 %, resp. 1 % u pacientů užívajících ledipasvir/sofosbuvir po dobu 8, 12, resp. 24 týdnů; a < 1 %, 0 %, resp. 2 % u pacientů užívajících kombinovanou léčbu ledipasvirem/sofosbuvirem + ribavirinem po dobu 8, 12, resp. 24 týdnů.

V klinických studiích byly únava a bolest hlavy častější u pacientů léčených ledipasvirem/sofosbuvirem než při léčbě placebem. Když byl ledipasvir/sofosbuvir studován

v kombinaci s ribavirinem, byly nejčastější nežádoucí účinky kombinované léčby ledipasvirem/sofosbuvirem + ribavirinem konzistentní se známým profilem bezpečnosti léčby ribavirinem, bez zvýšení frekvence nebo závažnosti očekávaných nežádoucích účinků.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly identifikovány pro přípravek Harvoni (tabulka 7). Nežádoucí účinky jsou seřazeny níže podle tříd orgánových systémů a frekvence. Frekvence jsou definovány následujícím způsobem: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$) nebo velmi vzácné ($< 1/10\ 000$).

Tabulka 7: Nežádoucí účinky identifikované při léčbě přípravkem Harvoni

Frekvence	Nežádoucí účinek
<i>Poruchy nervového systému:</i>	
Velmi časté	bolest hlavy
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně:</i>	
Časté	vyrážka
Není známo	angioedém
<i>Celkové poruchy:</i>	
Velmi časté	únava

Dospělí pacienti s dekompenzovanou cirhózou a/nebo pacienti čekající na transplantaci jater nebo po transplantaci jater

Bezpečnostní profil kombinované 12 nebo 24týdenní léčby ledipasvirem/sofosbuvirem s ribavirinem u dospělých pacientů s dekompenzovaným jaterním onemocněním a/nebo u pacientů po transplantaci jater byl hodnocen ve dvou otevřených studiích (SOLAR-1 a SOLAR-2). U pacientů s dekompenzovanou cirhózou a/nebo u pacientů po transplantaci jater, kteří dostávali kombinovanou léčbu ledipasvirem/sofosbuvirem s ribavirinem, nebyly detekovány žádné nové nežádoucí účinky. Ačkoli se v této studii vyskytovaly nežádoucí příhody, včetně závažných nežádoucích příhod, častěji v porovnání se studiemi, které vyloučily dekompenzované pacienty a/nebo pacienty po transplantaci jater, byly pozorované nežádoucí příhody ty, které byly očekávány jako klinický následek pokročilého onemocnění jater a/nebo transplantace nebo byly konzistentní se známým profilem bezpečnosti léčby ribavirinem (viz bod 5.1 pro podrobnosti o této studii).

Během léčby se vyskytlo u 39 % pacientů léčených kombinovanou léčbou ledipasvirem/sofosbuvirem s ribavirinem snížení koncentrace hemoglobinu na < 10 g/dl a u 13 % pacientů snížení na $< 8,5$ g/dl. Podávání ribavirinu bylo přerušeno u 15 % pacientů.

U 7 % příjemců transplantátu došlo ke změně jejich imunosupresivních látek.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Kombinace ledipasvir/sofosbuvir byla podávána po dobu 12 týdnů 18 pacientům s genotypem 1 CHC a s těžkou poruchou funkce ledvin v otevřené studii (studie 0154). V tomto omezeném souboru klinických údajů o bezpečnosti nebyl výskyt nežádoucích účinků oproti výskytu očekávanému u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin zřetelně zvýšený.

Bezpečnost přípravku Harvoni byla hodnocena ve 12týdenní nekontrolované studii u 95 pacientů s ESRD vyžadujícím dialýzu (studie 4063). V tomto uspořádání je expozice metabolitu sofosbuviru GS-331007 20krát zvýšená a překračuje hladiny, u nichž byly v preklinických studiích pozorovány nežádoucí účinky. V tomto omezeném souboru klinických údajů o bezpečnosti nebyl výskyt nežádoucích účinků ani úmrtí oproti výskytu očekávanému u pacientů s ESRD zřetelně zvýšený.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Harvoni u pediatrických pacientů ve věku od 3 let jsou založeny na údajích z otevřené klinické studie (studie 1116) fáze 2, do které bylo zařazeno 226 pacientů, kteří byli léčeni ledipasvirem/sofosbuvirem po dobu 12 nebo 24 týdnů nebo ledipasvirem/sofosbuvirem plus ribavirinem po dobu 24 týdnů. Pozorované nežádoucí účinky byly konzistentní s nežádoucími účinky pozorovanými v klinických studiích ledipasviru/sofosbuviru u dospělých (viz tabulka 7).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Srdeční arytmie

Při užívání přípravku Harvoni s amiodaronem a/nebo dalšími léčivými snižujícími tepovou frekvenci byly pozorovány případy závažné bradykardie a srdeční blokády (viz body 4.4 a 4.5).

Poruchy kůže

Frekvence není známa: Stevensův-Johnsonův syndrom

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**.

4.9 Předávkování

Nejvyšší zdokumentované dávky ledipasviru a sofosbuviru byly 120 mg dvakrát denně po dobu 10 dnů a jednorázová dávka obsahující 1 200 mg. V těchto studiích se zdravými dobrovolníky nebyly při těchto dávkách pozorovány žádné neobvyklé nežádoucí účinky a frekvence a závažnost nežádoucích účinků byla podobná jako ve skupinách užívajících placebo. Účinky vyšších dávek nejsou známy.

Na předávkování přípravkem Harvoni neexistuje žádné specifické antidotum. Jestliže dojde k předávkování, pacient musí být sledován, zda nevykazuje známky toxicity. Léčba předávkování přípravkem Harvoni zahrnuje obecná podpůrná opatření, včetně monitorování životních funkcí a sledování klinického stavu pacienta. Je nepravděpodobné, že by hemodialýza odstranila významné množství ledipasviru, protože ledipasvir se vysoce váže na proteiny plazmy. Hemodialýzou lze účinně odstranit převládající metabolit sofosbuviru v oběhu, GS-331007, při extrakčním poměru 53 %.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Přímo působící antivirotika, ATC kód: J05AP51

Mechanismus účinku

Ledipasvir je inhibitor HCV zasahující protein HCV NS5A, který je nezbytný pro replikaci RNA a sestavení virionů HCV. Biochemické ověření inhibice NS5A ledipasvirem není v současné době možné, protože NS5A nemá enzymatickou funkci. Studie rezistence *in vitro* a zkřížené rezistence ukazují, že ledipasvir zasahuje mechanismus účinku NS5A.

Sofosbuvir je inhibitor RNA polymerázy NS5B HCV všech genotypů závislé na RNA, která je nezbytná pro replikaci viru. Sofosbuvir je nukleotidový prekurzor, který je intracelulárně metabolizován na farmakologicky účinný analog uridintrifosfát (GS-461203), který může být inkorporován do HCV RNA polymerázou NS5B a účinkuje jako ukončovací sekvence (terminátor)

řetězce. GS-461203 (aktivní metabolit sofosbuviru) není ani inhibitorem lidské DNA ani RNA polymerázy ani inhibitorem mitochondriální RNA polymerázy.

Antivirová aktivita

Hodnoty účinné koncentrace (EC_{50}) ledipasviru a sofosbuviru proti replikonům o úplné délce nebo chimérickým replikonům kódujícím sekvence NS5A a NS5B z klinických izolátů jsou podrobně uvedeny v tabulce 8. Přítomnost 40 % lidského séra neměla žádný vliv na aktivitu sofosbuviru proti HCV, avšak snižovala aktivitu ledipasviru proti HCV 12krát ve srovnání s replikony HCV genotypu 1a.

Tabulka 8: Aktivita ledipasviru a sofosbuviru proti chimérickým replikonům

Genotyp replikonů	Aktivita ledipasviru (EC_{50} , nM)		Aktivita sofosbuviru (EC_{50} , nM)	
	Stabilní replikony	Přechodné replikony NS5A Medián (rozsah) ^a	Stabilní replikony	Přechodné replikony NS5B Medián (rozsah) ^a
Genotyp 1a	0,031	0,018 (0,009-0,085)	40	62 (29-128)
Genotyp 1b	0,004	0,006 (0,004-0,007)	110	102 (45-170)
Genotyp 2a	21-249	-	50	29 (14-81)
Genotyp 2b	16-530 ^b	-	15 ^b	-
Genotyp 3a	168	-	50	81 (24-181)
Genotyp 4a	0,39	-	40	-
Genotyp 4d	0,60	-	-	-
Genotyp 5a	0,15 ^b	-	15 ^b	-
Genotyp 6a	1,1 ^b	-	14 ^b	-
Genotyp 6e	264 ^b	-	-	-

a. Přechodné replikony kódující NS5A nebo NS5B z klinických izolátů.

b. Chimérické replikony kódující geny NS5A z genotypů 2b, 5a, 6a a 6e byly použity pro testování ledipasviru, zatímco chimérické replikony kódující geny NS5B z genotypů 2b, 5a nebo 6a byly použity pro testování sofosbuviru.

Rezistence

V buněčné kultuře

V buněčné kultuře s genotypy 1a a 1b byly selektovány replikony HCV se sníženou citlivostí na ledipasvir. Snížená citlivost na ledipasvir byla spojená s primární substitucí NS5A v polymeráze Y93H u obou genotypů 1a a 1b. Navíc u replikonů genotypu 1a vznikla substituce Q30E. Při cílené bodové mutagenézi NS5A RAVs bylo zjištěno, že substituce kódující násobnou změnu v řádu > 100 a $\leq 1\ 000$ citlivosti na ledipasvir jsou substituce Q30H/R, L31I/M/V, P32L a Y93T u genotypu 1a a substituce P58D a Y93S u genotypu 1b; substituce kódující násobnou změnu v řádu $> 1\ 000$ jsou substituce M28A/G, Q30E/G/K, H58D, Y93C/H/N/S u genotypu 1a a substituce A92K a Y93H u genotypu 1b.

V buněčné kultuře s více genotypy zahrnujícími 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a a 6a byly selektovány replikony HCV se sníženou citlivostí na sofosbuvir. Snížená citlivost na sofosbuvir byla spojená s primární substitucí S282T v polymeráze NS5B u všech genotypů testovaných replikonů. Cílená bodová substituční mutagenéze S282T v replikonech 8 genotypů vedla ke 2 až 18 násobnému snížení citlivosti na sofosbuvir a k snížení kapacity replikace viru o 89 až 99 % ve srovnání s odpovídajícím divokým typem.

V klinických studiích – dospělí pacienti – genotyp 1

V souhrnné analýze pacientů, kteří dostávali ledipasvir/sofosbuvir ve studiích fáze 3 (ION-3, ION-1 a ION-2), bylo 37 pacientů (29 s genotypem 1a a 8 s genotypem 1b) vhodných k provedení analýzy rezistence vzhledem k virologickému selhání nebo předčasnému ukončení užívání studovaného přípravku a hladin HCV RNA $> 1\ 000$ IU/ml. Sekvence NS5A a NS5B po zahájení studie s rozsáhlými sekvenčními údaji z hlubokého sekvenování (*cutoff* testu 1 %) byly dostupné pro 37/37, resp. 36/37 z těchto pacientů.

Variety NS5A spojené s rezistencí (*resistance-associated variants*, RAVs) byly zjištěny v izolátech získaných později než po zahájení studie 29/37 pacientů (22/29 genotypu 1a a 7/8 genotypu 1b), kteří nedosáhli trvalé virologické odpovědi (*Sustained Virologic Response*, SVR). Z 29 pacientů s genotypem 1a, kteří se kvalifikovali pro testování rezistence, byla při selhání u 22/29 (76 %) pacientů přítomna jedna nebo více RAV NS5A na pozicích K24, M28, Q30, L31, S38 a Y93, přičemž u zbývajících 7/29 pacientů nebyla při selhání zjištěna žádná RAV NS5A. Nejčastějšími variantami byly Q30R, Y93H a L31M. Z 8 pacientů s genotypem 1b, kteří se kvalifikovali pro testování rezistence, byla při selhání u 7/8 (88 %) přítomna jedna nebo více RAV NS5A na pozicích L31 a Y93, přičemž u 1/8 pacientů při selhání nebyla přítomna žádná RAV NS5A. Nejčastější variantou byla Y93H. Z 8 pacientů, u nichž nebyla přítomna žádná RAV NS5A při selhání, užívalo 7 pacientů 8týdenní léčbu (n = 3 ledipasvir/sofosbuvir; n = 4 ledipasvir/sofosbuvir+ribavirin) a 1 pacient užíval ledipasvir/sofosbuvir po dobu 12 týdnů. Při analýzách fenotypů izolátů získaných později než po zahájení studie od pacientů, u nichž byly přítomny RAVs NS5A při selhání, byla prokázána 20 až > 243násobně (nejvyšší testovaná dávka) snížená citlivost na ledipasvir. Cílená bodová substituční mutagenese substituce Y93H u genotypu 1a a 1b i substituce Q30R a L31M u genotypu 1a vedly k většímu snížení citlivosti na ledipasvir (544násobná až 1 677násobná změna EC₅₀).

U pacientů po transplantaci s kompenzovaným jaterním onemocněním, nebo u pacientů s dekompenzovaným jaterním onemocněním buď před nebo po transplantaci (studie SOLAR-1 a SOLAR-2) byl relaps spojen s detekcí jedné nebo více následujících NS5ARAVs: K24R, M28T, Q30R/H/K, L31V, H58D a Y93H/C u 12/14 pacientů s genotypem 1a a L31M, Y93H/N u 6/6 pacientů s genotypem 1b.

Substituce E237G v NS5B byla zjištěna u 3 pacientů (1 s genotypem 1b a 2 s genotypem 1a) ve studiích fáze 3 (ION-3, ION-1 a ION-2) a u 3 pacientů s infekcí genotypem 1a ve studiích SOLAR-1 a SOLAR-2 v době relapsu. Substituce E237G vykazovala 1,3násobné snížení citlivosti na sofosbuvir v testu replikonů genotypu 1a. Klinický význam této substituce není v současnosti znám.

Substituce S282T v sekvenci NS5B spojená s rezistencí na sofosbuvir nebyla zjištěna v žádném z izolátů pořízených při virologickém selhání ve studiích fáze 3. Byla však zjištěna substituce S282T v NS5B v kombinaci se substitucemi v L31M, Y93H a Q30L v sekvenci NS5A u jednoho pacienta při selhání po 8 týdnech léčby ledipasvirem/sofosbuvirem ve studii fáze 2 (LONESTAR). Tento pacient byl poté znovu léčen ledipasvir/sofosbuvir+ ribavirinem po dobu 24 týdnů a po opakované léčbě dosáhl SVR.

Ve studii SIRIUS (viz níže „Klinická účinnost a bezpečnost“) došlo k relapsu u 5 pacientů s infekcí genotypu 1 po léčbě ledipasvirem/sofosbuvirem s ribavirinem nebo bez něho. NS5A RAVs byly pozorovány při relapsu u 5/5 pacientů (pro genotyp 1a: Q30R/H + L31M/V [n = 1] a Q30R [n = 1]; pro genotyp 1b: Y93H [n = 3]).

V klinických studiích – dospělí pacienti – genotyp 2, 3, 4, 5 a 6

NS5A RAVs: U žádného pacienta infikovaného genotypem 2 nedošlo v klinické studii k relapsu, a proto nejsou k dispozici žádné údaje ohledně NS5A RAVs v době virologického selhání.

U pacientů s virologickým selháním infikovaných genotypem 3 nebyl v době selhání obvykle zjištěn vývoj NS5A RAVs (včetně zvýšení RAVs přítomných ve výchozím stavu) (n=17).

U infekce genotypem 4, 5 a 6 byl hodnocen pouze malý počet pacientů (celkem 5 pacientů se selháním). Substituce Y93C v NS5A se objevila u 1 pacienta s HCV (genotyp 4), zatímco NS5A RAVs přítomné při výchozím stavu byly pozorovány v době selhání u všech pacientů. Ve studii SOLAR-2 se u jednoho pacienta s genotypem 4d v době relapsu objevila substituce E237G v NS5B. Klinický význam této substituce není v současnosti znám.

NS5B RAVs: Substituce S282T v NS5B se objevila u 1/17 selhání u HCV genotypu 3 a u 1/3, 1/1 a 1/1 selhání u HCV genotypu 4, 5 a 6, v uvedeném pořadí.

Účinky přítomnosti variant HCV spojených s rezistencí ve výchozím stavu na výsledek léčby

Dospělí pacienti – genotyp 1

Byly provedeny analýzy zjišťující souvislost mezi přítomností RAVs NS5A ve výchozím stavu a výsledkem léčby. Při souhrnné analýze údajů ze studií fáze 3 mělo 16 % pacientů ve výchozím stavu RAVs NS5A identifikované sekvenováním populací nebo rozsáhlým sekvenováním bez ohledu na podtyp. Výchozí stav NS5A RAVs byl nadměrně zastoupen u pacientů, u nichž došlo k relapsu ve studiích fáze 3 (viz bod „Klinická účinnost a bezpečnost“).

Po 12 týdnech léčby ledipasvirem/sofosbuvirem (bez ribavirinu) v ramenu 1 dříve léčených pacientů (ve studii ION-2) 4/4 pacientů s výchozím stavem NS5A RAVs kódujících násobnou změnu pro ledipasvir v řádu ≤ 100 dosáhlo SVR. Ve stejném léčebném ramenu u pacientů s výchozím stavem NS5A RAVs kódujících násobnou změnu v řádu > 100 došlo k relapsu u 4/13 (31 %) pacientů ve srovnání s 3/95 (3 %) u pacientů bez RAVs ve výchozím stavu nebo s RAVs kódujícími násobnou změnu v řádu ≤ 100 .

Po 12 týdnech kombinované léčby ledipasvirem/sofosbuvirem s ribavirinem u dříve léčených pacientů s kompenzovanou cirhózou (SIRIUS, n = 77) dosáhlo SVR12 8/8 pacientů s výchozím stavem NS5A RAVs kódujících >100 násobně sníženou citlivost na ledipasvir.

U pacientů po transplantaci s kompenzovaným jaterním onemocněním (studie SOLAR-1 a SOLAR-2) a s přítomností NS5A RAVs ve výchozím stavu (n = 23) nedošlo po 12 týdnech léčby ledipasvirem/sofosbuvirem + ribavirinem k žádnému relapsu. U pacientů s dekompenzovaným onemocněním jater (před a po transplantaci) a s přítomností NS5A RAVs kódujících > 100 násobnou rezistencí došlo u 4/16 pacientů (25 %) k relapsu po 12 týdnech léčby ledipasvirem/sofosbuvirem + ribavirinem, ve srovnání se 7/120 (6 %) relapsy u pacientů bez přítomnosti jakýchkoli NS5A RAVs nebo s RAVs kódujícími ≤ 100 násobnou změnu ve výchozím stavu.

Skupina s RAVs NS5A vyznačující se > 100 násobnou změnou byla zjištěna mezi pacienty se substitucemi v genotypu 1a (M28A, Q30H/R/E, L31M/V/I, H58D, Y93H/N/C) nebo v genotypu 1b (Y93H). Podíl takových NS5A RAVs ve výchozím stavu, pozorovaný při hlubokém sekvenování, byl různý, od velmi nízkého (*cutoff* testu = 1 %) po velmi vysoký (největší část populace vzorků plazmy).

Substituce S282T spojená s rezistencí na sofosbuvir nebyla zjištěna ve výchozí sekvenci NS5B u žádného pacienta ve studiích fáze 3 při sekvenování populací ani při hlubokém sekvenování. SVR bylo dosaženo u 24 pacientů (n = 20 u L159F+C316N; n = 1 u L159F; a n = 3 u N142T), u nichž byly ve výchozím stavu přítomny varianty spojené s rezistencí na nukleosidové inhibitory NS5B.

Dospělí pacienti - genotyp 2, 3, 4, 5 a 6

V důsledku omezeného rozsahu studií nebyl vliv výchozího stavu NS5A RAVs na výsledek léčby u pacientů s CHC genotypu 2, 3, 4, 5 a 6 plně hodnocen. Nebyly pozorovány žádné významné rozdíly ve výsledcích podle přítomnosti nebo nepřítomnosti výchozích NS5A RAVs.

Pediatrickí pacienti

Přítomnost NS5A a/nebo NS5B RAV před léčbou neměla vliv na výsledek léčby, protože všechny subjekty s RAV před léčbou dosáhly SVR12 a SVR24. Jeden 8letý subjekt infikovaný HCV genotypu 1a, který nedosáhl SVR12, neměl RAV inhibitorů nukleosidů NS5A nebo NS5B ve výchozím stavu a měl při relapsu emergentní NS5A RAV Y93H.

Zkřížená rezistence

Ledipasvir byl plně aktivní proti substituci S282T v NS5B spojené s rezistencí na sofosbuvir, přičemž si všechny substituce v NS5A spojené s rezistencí na ledipasvir zachovaly plnou citlivost na sofosbuvir. Sofosbuvir a ledipasvir byly plně aktivní proti substitucím spojeným s rezistencí na jiné antivirové přípravky s přímým účinkem, které mají jiný mechanismus účinku, jako jsou například

nenukleosidové inhibitory NS5B a inhibitory proteázy NS3. Substituce v NS5A vedoucí k rezistenci na ledipasvir mohou snižovat antivirovou aktivitu jiných inhibitorů NS5A.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost ledipasviru [LDV]/sofosbuviru [SOF] byla hodnocena ve třech otevřených studiích fáze 3, z nichž byly dostupné údaje o celkovém počtu 1 950 pacientů s CHC genotypu 1. Tyto tři studie fáze 3 zahrnovaly jednu studii provedenou u dosud neléčených pacientů bez cirhózy (ION-3); jednu studii provedenou u dosud neléčených pacientů s cirhózou i bez cirhózy (ION-1); a jednu studii provedenou u pacientů s cirhózou i bez cirhózy, u nichž selhala předchozí léčba některým režimem založeným na interferonu, včetně režimů zahrnujících inhibitor proteázy HCV (ION-2). Pacienti v těchto studiích měli kompenzované jaterní onemocnění. Všechny tři studie fáze 3 hodnotily účinnost ledipasviru/sofosbuviru s ribavirinem nebo bez něho.

Délka léčby byla v každé studii pevně stanovena. Hodnoty HCV RNA v séru byly během klinických studií měřeny pomocí testu COBAS TaqMan HCV (verze 2.0) určeného k použití se systémem High Pure System. Dolní limit kvantifikace testu (*Lower Limit of Quantification*, LLOQ) byl 25 IU/ml. Trvalá virologická odpověď (*Sustained Virologic Response*, SVR) byla ve všech studiích primárním cílovým parametrem pro stanovení míry vyléčení infekce HCV a byla definována jako hladina HCV RNA nižší než LLOQ 12 týdnů po ukončení léčby.

Dosud neléčení dospělí pacienti bez cirhózy – ION-3 (studie 0108) – Genotype 1

ION-3 hodnotila 8 týdnů léčby ledipasvirem/sofosbuvirem v kombinaci s ribavirinem nebo bez něho a 12 týdnů léčby ledipasvirem/sofosbuvirem u dosud neléčených pacientů bez cirhózy s CHC genotypu 1. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1:1 do jedné ze tří léčebných skupin a stratifikováni podle genotypu HCV (1a oproti 1b).

Tabulka 9: Demografické údaje a výchozí charakteristiky ve studii ION-3

Rozložení pacientů	LDV/SOF 8 týdnů (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 týdnů (n = 216)	LDV/SOF 12 týdnů (n = 216)	CELKEM (n = 647)
Věk (roky): medián (rozsah)	53 (22-75)	51 (21-71)	53 (20-71)	52 (20-75)
Mužské pohlaví	60 % (130)	54 % (117)	59 % (128)	58 % (375)
Etnikum: Černoch/Afroameričan	21 % (45)	17 % (36)	19 % (42)	19 % (123)
Běloch	76 % (164)	81 % (176)	77 % (167)	78 % (507)
Genotyp 1a	80 % (171)	80 % (172)	80 % (172)	80 % (515) ^a
Genotyp IL28CC	26 % (56)	28 % (60)	26 % (56)	27 % (172)
<i>Metavir skóre stanovené FibroTestem^b</i>				
F0-F1	33 % (72)	38 % (81)	33 % (72)	35 % (225)
F2	30 % (65)	28 % (61)	30 % (65)	30 % (191)
F3-F4	36 % (77)	33 % (71)	37 % (79)	35 % (227)
Nelze interpretovat	< 1 % (1)	1 % (3)	0 % (0)	< 1 % (4)

a. U jednoho pacienta v ramenu 8týdenní léčby LDV/SOF nebyl potvrzen podtyp s genotypem 1.

b. Přítomné výsledky FibroTestu byly namapovány na Metavir skóre takto: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

Tabulka 10: Míry odpovědí ve studii ION-3

	LDV/SOF 8 týdnů (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 týdnů (n = 216)	LDV/SOF 12 týdnů (n = 216)
SVR	94 % (202/215)	93 % (201/216)	96 % (208/216)
<i>Výsledek u pacientů bez SVR</i>			
Virologické selhání během léčby	0/215	0/216	0/216
Relaps ^a	5 % (11/215)	4 % (9/214)	1 % (3/216)
Jiné ^b	< 1 % (2/215)	3 % (6/216)	2 % (5/216)

	LDV/SOF 8 týdnů (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 týdnů (n = 216)	LDV/SOF 12 týdnů (n = 216)
<i>Genotyp</i>			
Genotyp 1a	93 % (159/171)	92 % (159/172)	96 % (165/172)
Genotyp 1b	98 % (42/43)	95 % (42/44)	98 % (43/44)

- a. Jmenovatel hodnoty pro relaps je počet pacientů s hladinou HCV RNA < LLOQ při posledním vyhodnocení v průběhu léčby.
- b. Položka „Jiné“ zahrnuje pacienty, kteří nedosáhli SVR a nesplňovali kritéria pro virologické selhání (např. nebylo možné je sledovat).

8týdenní léčba ledipasvirem/sofosbuvirem bez ribavirinu byla non-inferiorní vzhledem k 8týdenní léčbě ledipasvirem/sofosbuvirem s ribavirinem (rozdíl mezi léčbami 0,9 %; 95 % interval spolehlivosti: -3,9 % až 5,7 %) a ke 12týdenní léčbě ledipasvirem/sofosbuvirem (rozdíl mezi léčbami -2,3 %; 97,5 % interval spolehlivosti: -7,2 % až 3,6 %). Mezi pacienty s výchozí hodnotou HCV RNA < 6 milionů IU/ml bylo dosaženo SVR u 97 % (119/123) při 8týdenní léčbě ledipasvirem/sofosbuvirem a u 96 % (126/131) při 12týdenní léčbě ledipasvirem/sofosbuvirem.

Tabulka 11: Míry relapsů podle výchozích charakteristik ve studii ION-3, populace s virologickým selháním*

	LDV/SOF 8 týdnů (n = 213)	LDV/SOF+RBV 8 týdnů (n = 210)	LDV/SOF 12 týdnů (n = 211)
<i>Pohlaví</i>			
Muž	8 % (10/129)	7 % (8/114)	2 % (3/127)
Žena	1 % (1/84)	1 % (1/96)	0 % (0/84)
<i>Genotyp IL28</i>			
CC	4 % (2/56)	0 % (0/57)	0 % (0/54)
Non-CC	6 % (9/157)	6 % (9/153)	2 % (3/157)
<i>Výchozí hodnota HCV RNA^a</i>			
HCV RNA < 6 milionů IU/ml	2 % (2/121)	2 % (3/136)	2 % (2/128)
HCV RNA ≥ 6 milionů IU/ml	10 % (9/92)	8 % (6/74)	1 % (1/83)

* Pacienti, které nebylo možné sledovat nebo kteří zrušili souhlas, byli vyřazeni.

- a. Hodnoty HCV RNA byly stanoveny pomocí testu Roche TaqMan; hodnota HCV RNA u jednoho pacienta se může při různých návštěvách lišit.

Dosud neléčení dospělí pacienti s cirhózou nebo bez cirhózy – ION-1 (studie 0102) – Genotyp 1
ION-1 byla randomizovaná, otevřená studie, která hodnotila 12 a 24 týdnů léčby ledipasvirem/sofosbuvirem v kombinaci s ribavirinem nebo bez něho u 865 dosud neléčených pacientů s CHC genotypu 1, včetně pacientů s cirhózou (randomizovaných v poměru 1:1:1:1). Při randomizaci byla použita stratifikace podle přítomnosti nebo nepřítomnosti cirhózy a genotypu HCV (1a *oproti* 1b).

Tabulka 12: Demografické údaje a výchozí charakteristiky ve studii ION-1

Rozložení pacientů	LDV/SOF 12 týdnů (n = 214)	LDV/SOF+ RBV 12 týdnů (n = 217)	LDV/SOF 24 týdnů (n = 217)	LDV/SOF+ RBV 24 týdnů (n = 217)	CELKEM (n = 865)
Věk (roky): medián (rozsah)	52 (18-75)	52 (18-78)	53 (22-80)	53 (24-77)	52 (18-80)
Mužské pohlaví	59 % (127)	59 % (128)	64 % (139)	55 % (119)	59 % (513)
Etnikum: Černochoch/Afroameričan	11 % (24)	12 % (26)	15 % (32)	12 % (26)	12 % (108)
Běloch	87 % (187)	87 % (188)	82 % (177)	84 % (183)	85 % (735)
Genotyp 1a	68 % (145)	68 % (148)	67 % (146)	66 % (143)	67 % (582)
Genotyp IL28CC	26 % (55)	35 % (76)	24 % (52)	34 % (73)	30 % (256)
<i>Metavir skóre stanovené FibroTestem^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)

Rozložení pacientů	LDV/SOF 12 týdnů (n = 214)	LDV/SOF+ RBV 12 týdnů (n = 217)	LDV/SOF 24 týdnů (n = 217)	LDV/SOF+ RBV 24 týdnů (n = 217)	CELKEM (n = 865)
F3-F4	47 % (100)	48 % (104)	49 % (107)	42 % (91)	46 % (402)
Nelze interpretovat	< 1 % (1)	1 % (2)	< 1 % (1)	0 % (0)	< 1 % (4)

- a. U dvou pacientů v ramenu 12týdenní léčby LDV/SOF, jednoho pacienta v ramenu 12týdenní léčby LDV/SOF+RBV, dvou pacientů v ramenu 24týdenní léčby LDV/SOF a dvou pacientů v ramenu 24týdenní léčby LDV/SOF+RBV nebyl potvrzen podtyp s genotypem 1.
- b. Přítomné výsledky FibroTestu byly namapovány na Metavir skóre takto: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

Tabulka 13: Míry odpovědí ve studii ION-1

	LDV/SOF 12 týdnů (n = 214)	LDV/SOF+RBV 12 týdnů (n = 217)	LDV/SOF 24 týdnů (n = 217)	LDV/SOF+RBV 24 týdnů (n = 217)
SVR	99 % (210/213)	97 % (211/217)	98 % (213/217)	99 % (215/217)
<i>Výsledek u pacientů bez SVR</i>				
Virologické selhání během léčby	0/213 ^a	0/217	< 1 % (1/217)	0/216
Relaps ^b	< 1 % (1/212)	0/217	< 1 % (1/215)	0/216
Jiný ^c	< 1 % (2/213)	3 % (6/217)	< 1 % (2/217)	< 1 % (2/217)
<i>Míry SVR pro vybrané podskupiny</i>				
<i>Genotyp</i>				
Genotyp 1a	98 % (142/145)	97 % (143/148)	99 % (144/146)	99 % (141/143)
Genotyp 1b	100 % (67/67)	99 % (67/68)	97 % (67/69)	100 % (72/72)
<i>Cirhóza^d</i>				
Ne	99 % (176/177)	97 % (177/183)	98 % (181/184)	99 % (178/180)
Ano	94 % (32/34)	100 % (33/33)	97 % (32/33)	100 % (36/36)

- a. Jeden pacient byl vyloučen z ramena 12týdenní léčby LDV/SOF a jeden pacient byl vyloučen z ramena 24týdenní léčby LDV/SOF+RBV, protože oba tyto pacienti byli infikováni genotypem 4 CHC.
- b. Jmenovatel hodnoty pro relaps je počet pacientů s hladinou HCV RNA < LLOQ při posledním vyhodnocení v průběhu léčby.
- c. Položka „Jiný“ zahrnuje pacienty, kteří nedosáhli SVR a nesplňovali kritéria pro virologické selhání (např. nebylo možné je sledovat).
- d. Pacienti s chybějícími informacemi o stavu cirhózy byli z této analýzy podskupin vyloučeni.

Dříve léčení dospělí pacienti s cirhózou nebo bez cirhózy – ION-2 (studie 0109) – Genotyp 1

ION-2 byla randomizovaná, otevřená studie, která hodnotila 12 a 24 týdnů léčby ledipasvirem/sofosbuvirem v kombinaci s ribavirinem nebo bez něho (randomizovaných v poměru 1:1:1:1) u pacientů s cirhózou nebo bez cirhózy infikovaných HCV genotypem 1, u nichž byla neúspěšná předchozí léčba režimem založeným na interferonu, včetně režimů zahrnujících inhibitor HCV proteázy. Při randomizaci byla použita stratifikace podle přítomnosti nebo nepřítomnosti cirhózy, genotypu HCV (1a oproti 1b) a odpovědi na předchozí terapii HCV (relaps/exacerbace oproti nepřítomnosti odpovědi).

Tabulka 14: Demografické údaje a výchozí charakteristiky ve studii ION-2

Rozložení pacientů	LDV/SOF 12 týdnů (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 12 týdnů (n = 111)	LDV/SOF 24 týdnů (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 24 týdnů (n = 111)	CELKEM (n = 440)
Věk (roky): medián (rozsah)	56 (24-67)	57 (27-75)	56 (25-68)	55 (28-70)	56 (24-75)
Mužské pohlaví	68 % (74)	64 % (71)	68 % (74)	61 % (68)	65 % (287)
Etnikum: Černocho/Afro američan	22 % (24)	14 % (16)	16 % (17)	18 % (20)	18 % (77)

Rozložení pacientů	LDV/SOF 12 týdnů (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 12 týdnů (n = 111)	LDV/SOF 24 týdnů (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 24 týdnů (n = 111)	CELKEM (n = 440)
Běloch	77 % (84)	85 % (94)	83 % (91)	80 % (89)	81 % (358)
Genotyp 1a	79 % (86)	79 % (88)	78 % (85)	79 % (88)	79 % (347)
<i>Předchozí léčba HCV</i>					
PEG-IFN+RBV	39 % (43)	42 % (47)	53 % (58)	53 % (59)	47 % (207) ^a
Inhibitor proteáz HCV + PEG-IFN+RBV	61 % (66)	58 % (64)	46 % (50)	46 % (51)	53 % (231) ^a
Genotyp IL28CC	9 % (10)	10 % (11)	14 % (16)	16 % (18)	13 % (55)
<i>Metavir skóre stanovené FibroTestem^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)
Nelze interpretovat	0 % (0)	0 % (0)	2 % (2)	0 % (0)	< 1 % (2)

- a. U jednoho pacienta v ramenu 24týdenní léčby LDV/SOF a jednoho pacienta v ramenu 24týdenní léčby LDV/SOF+RBV došlo dříve k selhání léčby v režimu založeném na nepegylovaném interferonu.
- b. Přítomné výsledky FibroTestu byly namapovány na Metavir skóre takto: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

Tabulka 15: Míry odpovědí ve studii ION-2

	LDV/SOF 12 týdnů (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 týdnů (n = 111)	LDV/SOF 24 týdnů (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 týdnů (n = 111)
SVR	94 % (102/109)	96 % (107/111)	99 % (108/109)	99 % (110/111)
<i>Výsledek u pacientů bez SVR</i>				
Virologické selhání během léčby	0/109	0/111	0/109	< 1 % (1/111)
Relaps ^a	6 % (7/108)	4 % (4/111)	0/109	0/110
Jiné ^b	0/109	0/111	< 1 % (1/109)	0/111
<i>Míry SVR pro vybrané podskupiny</i>				
<i>Genotyp</i>				
Genotyp 1a	95 % (82/86)	95 % (84/88)	99 % (84/85)	99 % (87/88)
Genotyp 1b	87 % (20/23)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (23/23)
<i>Cirhóza</i>				
Ne	95 % (83/87)	100 % (88/88) ^c	99 % (85/86) ^c	99 % (88/89)
Ano ^d	86 % (19/22)	82 % (18/22)	100 % (22/22)	100 % (22/22)
<i>Předchozí léčba HCV</i>				
PEG-IFN+RBV	93 % (40/43)	96 % (45/47)	100 % (58/58)	98 % (58/59)
Inhibitor proteáz HCV + PEG-IFN+RBV	94 % (62/66)	97 % (62/64)	98 % (49/50)	100 % (51/51)

- a. Jmenovatel hodnoty pro relaps je počet pacientů s hladinou HCV RNA < LLOQ při posledním vyhodnocení v průběhu léčby.
- b. Položka „Jiné“ zahrnuje pacienty, kteří nedosáhli SVR a nesplňovali kritéria pro virologické selhání (např. nebylo možné je sledovat).
- c. Pacienti s chybějícími informacemi o stavu cirhózy byli z této analýzy podskupin vyloučeni.
- d. Metavir skóre = 4 nebo Ishak skóre ≥ 5 podle biopsie jater nebo FibroTest skóre > 0,75 a (APRI) > 2.

Tabulka 16 uvádí míry relapsů při 12týdenních režimech (s ribavirinem nebo bez něho) pro vybrané podskupiny (viz také předchozí bod „Účinky přítomnosti variant HCV spojených s rezistencí ve výchozím stavu na výsledek léčby“). U pacientů bez cirhózy docházelo k relapsům pouze v přítomnosti výchozího stavu NS5A RAV a během léčby ledipasvirem/sofosbuvirem bez ribavirinu. U pacientů s cirhózou docházelo k relapsům v obou režimech a jak při nepřítomnosti, tak při přítomnosti výchozího stavu NS5A RAVs.

Tabulka 16: Míry relapsů pro vybrané podskupiny ve studii ION-2

	LDV/SOF 12 týdnů (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 týdnů (n = 111)	LDV/SOF 24 týdnů (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 týdnů (n = 111)
Počet pacientů s odpovědí na konci léčby	108	111	109	110
<i>Cirhóza</i>				
Ne	5 % (4/86) ^a	0 % (0/88) ^b	0 % (0/86) ^b	0 % (0/88)
Ano	14 % (3/22)	18 % (4/22)	0 % (0/22)	0 % (0/22)
<i>Přítomnost výchozích substitucí v sekvenci NS5A spojených s rezistencí</i>				
Ne	3 % (3/91) ^d	2 % (2/94)	0 % (0/96)	0 % (0/95) ^f
Ano	24 % (4/17) ^e	12 % (2/17)	0 % (0/13)	0 % (0/14)

- a. Všichni tito 4 pacienti bez cirhózy s relapsem měli výchozí polymorfismus NS5A spojený s rezistencí.
b. Pacienti s chybějícími informacemi o stavu cirhózy byli z této analýzy podskupin vyloučeni.
c. Analýza (hlubokým sekvenováním) zahrnovala polymorfismus NS5A spojený s rezistencí, který vedl k > 2,5násobné změně EC₅₀ (K24G/N/R, M28A/G/T, Q30E/G/H/L/K/R/T, L31I/F/M/V, P32L, S38F, H58D, A92K/T a Y93C/F/H/N/S u infekce HCV genotypu 1a a L31I/F/M/V, P32L, P58D, A92K, a Y93C/H/N/S u genotypu 1b).
d. 3/3 z těchto pacientů mělo cirhózu.
e. 0/4 z těchto pacientů mělo cirhózu.
f. U jednoho pacienta, který na konci léčby dosáhl virové zátěže < LLOQ, chyběly výchozí údaje o NS5A a byl z analýzy vyloučen.

Dříve léčení dospělí pacienti s cirhózou – SIRIUS – Genotyp 1

Studie SIRIUS zahrnovala pacienty s kompenzovanou cirhózou, u kterých nejprve selhala léčba pegylovaným interferonem (PEG-IFN) + ribavirinem, a pak selhal i režim zahrnující pegylovaný interferon + ribavirin + inhibitor proteázy NS3/4A. Cirhóza byla definována pomocí biopsie, vyšetřením Fibroscan (> 12.5 kPa) nebo FibroTest > 0,75 a indexem poměru AST: krevní destičky (APRI) > 2.

Studie (dvojitě zaslepená a placebem kontrolovaná) hodnotila 24týdenní léčbu ledipasvirem/sofosbuvirem (s placebem ribavirinu) oproti 12týdenní kombinované léčbě ledipasvirem/sofosbuvirem s ribavirinem. Pacienti v druhém léčebném rameni dostávali během prvních 12 týdnů placebo (pro ledipasvir/sofosbuvir a ribavirin) a pak následovala 12týdenní aktivní zaslepená léčba. Pacienti byli stratifikováni podle genotypu HCV (1a oproti 1b) a odpovědi na předchozí léčbu (zda bylo dosaženo HCV RNA < LLOQ).

Demografické údaje a výchozí charakteristiky byly vyváženy napříč oběma léčebnými skupinami. Medián věku byl 56 let (rozmezí: 23 až 77); 74 % pacientů byli muži; 97 % byli běloši; 63 % měli HCV infekci genotypu 1a; 94 % měli alely non-CC IL28B (CT nebo TT).

Ze 155 zařazených pacientů 1 pacient ukončil léčbu ve fázi podávání placeba. Ze zbývajících 154 pacientů dosáhlo celkem 149 pacientů SVR12 napříč oběma léčebnými skupinami; 96 % (74/77) pacientů ve skupině 12týdenní kombinované léčby ledipasvirem/sofosbuvirem s ribavirinem a 97 % (75/77) pacientů ve skupině 24týdenní léčby ledipasvirem/sofosbuvirem. U všech 5 pacientů, kteří nedosáhli SVR12, došlo po ukončení léčby k relapsu onemocnění (viz výše bod „Rezistence“ – „V klinických studiích“).

Dříve léčení dospělí pacienti, u kterých selhala léčba sofosbuvirem + ribavirinem ± PEG-IFN

Účinnost ledipasviru/sofosbuviru u pacientů, u kterých selhala předchozí kombinovaná léčba sofosbuvirem + ribavirinem ± PEG-IFN je podpořena dvěma klinickými studiemi. Ve studii 1118 bylo 44 pacientů s infekcí genotypu 1, včetně 12 pacientů s cirhózou, u kterých selhala předchozí léčba sofosbuvirem + ribavirinem + PEG-IFN nebo sofosbuvirem + ribavirinem, léčeno pomocí kombinace ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin po dobu 12 týdnů; SVR byla 100 % (44/44). Do studie ION-4 bylo zařazeno 13 pacientů se současnou infekcí HCV/HIV-1 s genotypem 1, včetně 1 pacienta s cirhózou, u kterých selhal režim zahrnující sofosbuvir + ribavirin; SVR byla 100 % (13/13) po 12 týdnech léčby ledipasvirem/sofosbuvirem.

Dospělí pacienti současně infikovaní HCV/HIV – ION-4

ION-4 byla otevřená klinická studie, která hodnotila bezpečnost a účinnost 12týdenní léčby ledipasvirem/sofosbuvirem bez ribavirinu u dosud neléčených a již dříve léčených pacientů s HCV a CHC genotypu 1 nebo 4 současně infikovaných HIV-1. U dříve léčených pacientů selhala předchozí kombinovaná léčba zahrnující PEG-IFN + ribavirin ± inhibitor HCV proteázy nebo sofosbuvir + ribavirin ± PEG-IFN. Pacienti byli na stabilní dávce antiretrovirové léčby HIV-1, která zahrnovala emtricitabin/tenofovir-disoproxil-fumarát podávané s efavirenzem, rilpivirinem nebo raltegravirem.

Medián věku byl 52 let (rozmezí: 26 až 72); 82 % pacientů byli muži; 61 % byli běloši; 34 % byli černoši; 75 % mělo HCV infekci genotypu 1a; 2 % mělo infekci genotypu 4; 76 % mělo non-CC IL28B alely (CT nebo TT); a 20 % mělo kompenzovanou cirhózu. Padesát pět procent (55 %) pacientů bylo dříve léčeno.

Tabulka 17: Míry odpovědi ve studii ION-4.

	LDV/SOF 12 týdnů (n = 335)
SVR	96 % (321/335) ^a
<i>Výsledek u pacientů bez SVR</i>	
Virologické selhání během léčby	< 1 % (2/335)
Relaps ^b	3 % (10/333)
Jiný ^c	< 1 % (2/335)
<i>Míry SVR pro vybrané podskupiny</i>	
Pacienti s cirhózou	94 % (63/67)
Dříve léčení pacienti s cirhózou	98 % (46/47)

a. Do studie bylo zařazeno 8 pacientů s infekcí HCV genotypu 4 a 8/8 dosáhlo SVR12.

b. Jmenovatel hodnoty pro relaps je počet pacientů s hladinou HCV RNA < LLOQ při posledním vyhodnocení v průběhu léčby.

c. Položka „Jiný“ zahrnuje pacienty, kteří nedosáhli SVR a nesplňovali kritéria pro virologické selhání (např. nebylo možné je sledovat).

Dospělí pacienti současně infikovaní HCV/HIV – studie ERADICATE

ERADICATE byla otevřená studie, hodnotící 12 týdnů léčby ledipasvirem/sofosbuvirem u 50 pacientů s CHC genotypu 1, současně infikovaných HIV. Všichni pacienti dosud nebyli léčeni terapií proti HCV a byli bez cirhózy, 26 % (13/50) pacientů dosud nebylo léčeno antiretrovirovou léčbou proti HIV a 74 % (37/50) pacientů užívalo souběžnou antiretrovirovou léčbu proti HIV. V době předběžné analýzy mělo 40 pacientů 12 týdnů po léčbě a SVR12 byla 98 % (39/40).

Pacienti čekající na transplantaci jater a po transplantaci jater – studie SOLAR-1 a SOLAR-2

SOLAR-1 a SOLAR-2 byly dvě otevřené klinické studie, které hodnotily 12týdenní a 24týdenní léčbu ledipasvirem/sofosbuvirem v kombinaci s ribavirinem u pacientů infikovaných HCV genotypu 1 a 4, kteří podstoupili transplantaci jater a/nebo mají dekompenzované jaterní onemocnění. Design těchto dvou studií byl totožný. Pacienti byli zařazeni do jedné ze sedmi skupin podle stavu transplantace jater a závažnosti poškození jater (viz tabulka 18). Pacienti mající skóre CPT >12 byli vyřazeni. V rámci každé skupiny byli pacienti randomizováni v poměru 1:1 pro užívání kombinace ledipasviru/sofosbuviru + ribavirinu po dobu 12 nebo 24 týdnů.

Demografické údaje a výchozí charakteristiky byly vyváženy napříč léčebnými skupinami. Medián věku u 670 léčených pacientů byl 59 let (rozmezí: 21 až 81 let); 77 % pacientů byli muži; 91 % byli běloši; průměrný index tělesné hmotnosti byl 28 kg/m² (rozmezí: 18 až 49 kg/m²); 94 % mělo infekci HCV genotypu 1 a 6 % mělo infekci HCV genotypu 4; u 78 % pacientů byla neúspěšná předchozí léčba HCV. U pacientů s dekompenzovanou cirhózou (před nebo po transplantaci) bylo při screeningu 64 % zařazeno do třídy CPT B a 36 % do třídy CPT C, přičemž 24 % mělo výchozí hodnotu skóre MELD vyšší než 15 (Model for End Stage Liver Disease, MELD).

Tabulka 18: Kombinované míry odpovědi (SVR12) ve studiích SOLAR-1 a SOLAR-2

	LDV/SOF+RBV 12 týdnů (n = 307)^{a,b}	LDV/SOF+RBV 24 týdnů (n = 307)^{a,b}
	SVR	SVR
<i>Před transplantací</i>		
CPT B	87 % (45/52)	92 % (46/50)
CPT C	88 % (35/40)	83 % (38/46)
<i>Po transplantaci</i>		
Metavir skóre F0-F3	95 % (94/99)	99 % (99/100)
CPT A ^c	98 % (55/56)	96 % (51/53)
CPT B ^c	89 % (41/46)	96 % (43/45)
CPT C ^c	57 % (4/7)	78 % (7/9)
FCH	100 % (7/7)	100 % (4/4)

- a. Dvanáct pacientů, kteří podstoupili transplantaci před týdnem 12 po léčbě a měli HCV RNA < LLOQ při posledním měření před transplantací, bylo vyřazeno.
b. Dva pacienti, kteří neměli dekompenzovanou cirhózu a také nepodstoupili transplantaci jater, byli vyřazeni, neboť nesplňovali kritéria pro zařazení do žádné z léčebných skupin.
c. CPT = Child-Pugh-Turcotte. FCH = Fibrotizující cholestatická hepatitida. CPT A = CPT skóre 5-6 (kompenzovaná), CPT B = CPT skóre 7-9 (dekompenzovaná), CPT C = CPT skóre 10-12 (dekompenzovaná).

Do studií SOLAR-1 a SOLAR-2 bylo zařazeno čtyřicet pacientů s CHC genotypu 4, přičemž SVR 12 dosáhlo 92 % (11/12) a 100 % (10/10) pacientů po transplantaci bez dekompenzované cirhózy a 60 % (6/10) a 75 % (6/8) pacientů s dekompenzovanou cirhózou (před a po transplantaci jater) léčených po dobu 12, resp. 24 týdnů. Ze 7 pacientů, kteří nedosáhli SVR12, došlo u 3 k relapsu, všichni měli dekompenzovanou cirhózu a byli léčeni ledipasvirem/sofosbuvirem + ribavirinem po dobu 12 týdnů.

Změny skóre MELD a CPT mezi výchozím stavem a týdnem 12 po léčbě byly analyzovány u všech pacientů s dekompenzovanou cirhózou (před nebo po transplantaci), kteří dosáhli SVR12 a pro které byly k dispozici údaje (n = 123); cílem bylo vyhodnotit vliv SVR12 na funkci jater.

Změna skóre MELD: Z pacientů, kteří dosáhli SVR12 po 12 týdnech léčby ledipasvirem/sofosbuvirem + ribavirinem, u 57 % (70/123) došlo ke zlepšení a u 19 % (23/123) nedošlo k žádné změně skóre MELD od výchozího stavu do týdne 12 po léčbě; ze 32 pacientů, jejichž skóre MELD bylo ≥ 15 ve výchozím stavu mělo ve 12. týdnu po léčbě 59 % (19/32) skóre MELD < 15. Pozorované zlepšení MELD skóre bylo ve vysoké míře výsledkem zlepšených hodnot celkového bilirubinu.

Změna třídy a skóre CPT: Z pacientů, kteří dosáhli SVR12 po 12 týdnech léčby ledipasvirem/sofosbuvirem s ribavirinem, došlo u 60 % (74/123) ke zlepšení a u 34 % (42/123) nedošlo k žádné změně skóre CPT od výchozího stavu do 12. týdne po léčbě; ze 32 pacientů, jejichž skóre cirhózy bylo CPT C ve výchozím stavu, mělo 53 % (17/32) ve 12. týdnu po léčbě skóre CPT B; z 88 pacientů, kteří měli skóre cirhózy CPT B ve výchozím stavu, mělo 25 % (22/88) ve 12. týdnu po léčbě skóre cirhózy CPT A. Pozorované zlepšení skóre CPT bylo dáno ve vysoké míře zlepšením celkového bilirubinu a albuminu.

Klinická účinnost a bezpečnost u genotypu 2, 3, 4, 5 a 6 (viz také bod 4.4)

Ledipasvir/sofosbuvir byl hodnocen v léčbě infekce jiným genotypem než 1 v malých studiích fáze 2, jak je shrnuto níže.

Do klinických studií byli zařazeni pacienti s cirhózou nebo bez cirhózy, kteří dosud nebyli léčeni nebo u nichž selhala předchozí léčba PEG-IFN + ribavirin +/- inhibitor HCV proteázy.

U infekce genotypem 2, 4, 5 a 6 zahrnovala léčba podávání ledipasviru/sofosbuviru bez ribavirinu po dobu 12 týdnů (tabulka 19). U infekce genotypem 3 byl ledipasvir/sofosbuvir podáván s ribavirinem nebo bez něho také po dobu 12 týdnů (tabulka 20).

Tabulka 19: Míry odpovědí (SVR12) u ledipasviru/sofosbuviru po dobu 12 týdnů u pacientů s infekcí HCV genotypu 2, 4, 5 a 6

Studie	GT	n	TE ^a	SVR12		Relaps ^b
				Celkem	Cirhóza	
Studie 1468 (LEPTON)	2	26	19 % (5/26)	96 % (25/26)	100 % (2/2)	0 % (0/25)
Studie 1119	4	44	50 % (22/44)	93 % (41/44)	100 % (10/10)	7 % (3/44)
Studie 1119	5	41	49 % (20/41)	93 % (38/41)	89 % (8/9)	5 % (2/40)
Studie 0122 (ELECTRON-2)	6	25	0 % (0/25)	96 % (24/25)	100 % (2/2)	4 % (1/25)

a. TE: Počet dříve léčených pacientů.

b. Jmenovatel hodnoty pro relaps je počet pacientů s hladinou HCV RNA < LLOQ při posledním vyhodnocení v průběhu léčby.

Tabulka 20: Míry odpovědí (SVR12) u pacientů s infekcí genotypu 3 (ELECTRON-2)

	LDV/SOF+RBV 12 týdnů		LDV/SOF 12 týdnů	
	SVR	Relaps ^a	SVR	Relaps ^a
<i>Dosud neléčení</i>	100 % (26/26)	0 % (0/26)	64 % (16/25)	33 % (8/24)
Pacienti bez cirhózy	100 % (20/20)	0 % (0/21)	71 % (15/21)	25 % (5/20)
Pacienti s cirhózou	100 % (6/6)	0 % (0/5)	25 % (1/4)	75 % (3/4)
<i>Dříve léčení</i>	82 % (41/50)	16 % (8/49)	NS	NS
Pacienti bez cirhózy	89 % (25/28)	7 % (2/27)	NS	NS
Pacienti s cirhózou	73 % (16/22)	27 % (6/22)	NS	NS

NS: nebylo studováno.

a. Jmenovatel hodnoty pro relaps je počet pacientů s hladinou HCV RNA < LLOQ při posledním vyhodnocení v průběhu léčby.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Studie 0154 byla otevřená klinická studie, ve které byly hodnoceny bezpečnost a účinnost 12týdenní léčby ledipasvirem/sofosbuvirem u 18 pacientů infikovaných HCV genotypu 1 s těžkou poruchou funkce ledvin nevyžadující dialýzu. Ve výchozím stavu měli dva pacienti cirhózu a průměrná eGFR byla 24,9 ml/min (rozsah: 9,0-39,6). SVR12 bylo dosaženo u 18/18 pacientů.

Studie 4063 byla otevřená tříramenná klinická studie posuzující 8, 12 a 24 týdnů léčby ledipasvirem/sofosbuvirem u celkem 95 pacientů s genotypem 1 (72 %), 2 (22 %), 4 (2 %), 5 (1 %) nebo 6 (2 %) s CHC a ESRD vyžadujícím dialýzu: 45 dosud neléčeným pacientům s genotypem 1 a infikovaných HCV bez cirhózy byl podáván ledipasvir/sofosbuvir po dobu 8 týdnů; 31 již dříve léčeným pacientům infikovaným HCV s genotypem 1 a dosud neléčeným nebo již dříve léčeným pacientům s genotypem 2, 5 a 6 s infekcí bez cirhózy byl podáván ledipasvir/sofosbuvir po dobu 12 týdnů; a 19 pacientů infikovaným HCV s genotypem 1, 2 a 4 a s kompenzovanou cirhózou byl podáván ledipasvir/sofosbuvir po dobu 24 týdnů. Z celkem 95 pacientů mělo ve výchozím stavu 20 % pacientů cirhózu, 22 % bylo již dříve léčeno, 21 % mělo transplantovanou ledvinu, 92 % bylo léčeno hemodialýzou a 8 % bylo léčeno peritoneální dialýzou; průměrné trvání léčby dialýzou bylo 11,5 roku (rozmezí: 0,2 až 43,0 let). Hodnoty SVR byly ve skupinách s léčbou ledipasvirem/sofosbuvirem 8, 12 a 24 týdnů 93 % (42/45), 100 % (31/31), resp. 79 % (15/19). U žádného ze 7 pacientů, kteří nedosáhli SVR12, nedošlo k virologickému selhání ani k relapsu.

Pediatrická populace

Účinnost ledipasviru/sofosbuviru u pacientů infikovaných HCV ve věku od 3 let byla vyhodnocena v otevřené klinické studii fáze 2, která zahrnovala 226 pacientů: 221 pacientů s CHC genotypu 1, 2 pacienti genotypu 3 a 3 pacienti genotypu 4 (studie 1116) (pro informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

Pacienti ve věku 12 až < 18 let:

Kombinace ledipasvir/sofosbuvir byla hodnocena u 100 pacientů ve věku 12 až < 18 let s infekcí HCV genotypu 1. Celkem 80 pacientů (n = 80) bylo dosud neléčených, zatímco 20 pacientů (n = 20) bylo již dříve léčeno. Všichni pacienti byli léčeni ledipasvirem/sofosbuvirem po dobu 12 týdnů.

Demografické údaje a výchozí charakteristiky byly vyváženy napříč skupinami dosud neléčených a dříve léčených pacientů. Medián věku byl 15 let (rozmezí: 12 až 17); 63 % pacientů byly dívky; 91 % byli běloši, 7 % byli černoši a 2 % byli Asiati; 13 % byli Hispánci/Latinoameričané; průměrná tělesná hmotnost byla 61,3 kg (rozmezí: 33,0 až 126,0 kg); 55 % mělo výchozí hladiny HCV RNA vyšší nebo rovné 800 000 IU/ml; 81 % mělo infekci HCV genotypu 1a; a 1 pacient, který dosud nebyl léčen, měl známou cirhózu. Většina pacientů (84 %) se infikovala vertikálním přenosem.

Celková míra SVR12 byla 98 % (98 % [78/80] u dosud neléčených pacientů a 100 % [20/20] u dříve léčených pacientů). Celkem 2 ze 100 pacientů (2 %), oba dosud neléčení, nedosáhli SVR12 (kvůli ztrátě kontaktu pro sledování). U žádného pacienta nedošlo k virologickému selhání.

Pacienti ve věku 6 až < 12 let:

Kombinace ledipasvir/sofosbuvir byla hodnocena u 92 pacientů ve věku 6 až < 12 let s infekcí HCV genotypu 1, 3 nebo 4. Celkem 72 pacientů (78 %) bylo dosud neléčených, zatímco 20 pacientů (22 %) bylo již dříve léčeno. Osmdesát devět pacientů (87 pacientů s infekcí HCV genotypu 1 a 2 pacienti s infekcí HCV genotypu 4) bylo léčeno ledipasvirem/sofosbuvirem po dobu 12 týdnů, 1 již dříve léčený pacient s infekcí HCV genotypu 1 a cirhózou byl léčen ledipasvirem/sofosbuvirem po dobu 24 týdnů a 2 již dříve léčení pacienti s infekcí HCV genotypu 3 byli léčeni ledipasvirem/sofosbuvirem a ribavirinem po dobu 24 týdnů.

Medián věku byl 9 let (rozmezí: 6 až 11); 59 % pacientů byli chlapci; 79 % byli běloši, 8 % byli černoši a 5 % byli Asiati; 10 % byli Hispánci/Latinoameričané; průměrná tělesná hmotnost byla 32,8 kg (rozmezí: 17,5 až 76,4 kg); 59 % mělo výchozí hladiny HCV RNA vyšší nebo rovné 800 000 IU/ml; 84 % mělo infekci HCV genotypu 1a; 2 pacienti (1 dosud neléčený, 1 již dříve léčený) měli známou cirhózu. Většina pacientů (97 %) se infikovala vertikálním přenosem.

Celková míra SVR byla 99 % (99 % [88/89], 100 % [1/1] a 100 % [2/2] u pacientů léčených ledipasvirem/sofosbuvirem po dobu 12 týdnů, ledipasvirem/sofosbuvirem po dobu 24 týdnů, resp. ledipasvirem/sofosbuvirem a ribavirinem po dobu 24 týdnů). Jeden dosud neléčený pacient s infekcí HCV genotypu 1 a cirhózou, který byl léčen přípravkem Harvoni po dobu 12 týdnů, nedosáhl SVR12 a došlo u něho k relapsu.

Pacienti ve věku 3 až < 6 let:

Kombinace ledipasvir/sofosbuvir byla hodnocena u 34 pacientů ve věku 3 až < 6 let s infekcí HCV genotypu 1 (n = 33) nebo 4 (n = 1). Všichni pacienti byli dosud neléčení a byli léčeni ledipasvirem/sofosbuvirem po dobu 12 týdnů. Medián věku byl 5 let (rozmezí: 3 až 5); 71 % pacientů byly dívky; 79 % byli běloši, 3 % byli černoši a 6 % byli Asiati; 18 % byli Hispánci/Latinoameričané; průměrná tělesná hmotnost byla 19,2 kg (rozmezí: 10,7 až 33,6 kg); 56 % mělo výchozí hladiny HCV RNA vyšší nebo rovné 800 000 IU/ml; 82 % mělo infekci HCV genotypu 1a; žádní pacienti neměli známou cirhózu. Všichni pacienti (100 %) se infikovali vertikálním přenosem.

Celková míra SVR12 byla 97 % (97 % [32/33] u pacientů s infekcí HCV genotypu 1 a 100 % [1/1] u pacientů s infekcí HCV genotypu 4). Jeden pacient, který předčasně ukončil studovanou léčbu po pěti dnech kvůli abnormální chuti léků, nedosáhl SVR.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání ledipasviru/sofosbuviru pacientům infikovaným HCV byl pozorován medián maximálních plazmatických koncentrací ledipasviru za 4,0 hodiny po dávce. Sofosbuvir se rychle absorboval a medián maximálních plazmatických koncentrací byl pozorován přibližně za 1 hodinu po dávce. Medián maximálních plazmatických koncentrací GS-331007 byl pozorován za 4 hodiny po dávce.

Na základě populační farmakokinetické analýzy u pacientů infikovaných HCV byl geometrický průměr hodnot AUC₀₋₂₄ v ustáleném stavu pro ledipasvir (n = 2 113) 7 290 ng•h/ml, pro sofosbuvir

(n = 1 542) 1 320 ng•h/ml a pro GS-331007 (n = 2 113) 12 000 ng•h/ml. C_{max} v ustáleném stavu pro ledipasvir byla 323 ng/ml, pro sofosbuvir 618 ng/ml a pro GS-331007 707 ng/ml. AUC_{0-24} a C_{max} pro sofosbuvir a GS-331007 u dospělých zdravých jedinců a u pacientů infikovaných HCV byly podobné. U pacientů infikovaných HCV byly v porovnání se zdravými jedinci (n = 191) AUC_{0-24} a C_{max} ledipasviru o 24 % nižší a o 32 % nižší, v uvedeném pořadí. Hodnota AUC ledipasviru je přímo úměrná dávce v rozsahu dávek od 3 do 100 mg. Hodnoty AUC sofosbuviru a GS-331007 jsou v rozmezí dávek 200 mg až 400 mg téměř přímo úměrné dávce.

Vliv jídla

Oproti podání nalačno došlo při podání jedné dávky ledipasviru/sofosbuviru s jídlem se středním obsahem tuku nebo s vysokým obsahem tuku ke zvýšení AUC_{0-inf} sofosbuviru přibližně na 2násobek, nedošlo však k významnému ovlivnění C_{max} sofosbuviru. Expozice GS-331007 a ledipasviru nebyly přítomností jídla žádného typu ovlivněny. Přípravek Harvoni lze podávat bez ohledu na jídlo.

Distribuce

Ledipasvir je z > 99,8 % navázán na proteiny lidské plazmy. Po jedné dávce 90 mg [^{14}C]-ledipasviru, podané zdravým jedincům, byl poměr [^{14}C]-radioaktivity v krvi k plazmě v rozmezí 0,51 až 0,66.

Sofosbuvir je přibližně ze 61-65 % navázán na proteiny lidské plazmy a v rozsahu 1 μ g/ml až 20 μ g/ml vazba nezávisí na koncentraci léku. Vazba metabolitu GS-331007 na proteiny byla v lidské plazmě minimální. Po jedné dávce 400 mg [^{14}C]-sofosbuviru, podané zdravým jedincům, byl poměr [^{14}C]-radioaktivity v krvi k plazmě přibližně 0,7.

Biotransformace

In vitro nebyl pozorován žádný zjištělý metabolismus ledipasviru zprostředkovaný lidskými enzymy CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP3A4. Byly pozorovány známky pomalého oxidačního metabolismu s neznámým mechanismem. Po jedné dávce 90 mg [^{14}C]-ledipasviru za systémovou expozici odpovídala prakticky výlučně výchozí látka (> 98 %). Nezměněný ledipasvir je také hlavní složkou přítomnou ve stolici.

Sofosbuvir je rozsáhle metabolizován v játrech na farmakologicky aktivní trifosfátový nukleosidový analog GS-461203. Aktivní metabolit nebyl pozorován. Metabolická aktivační dráha zahrnuje sekvenční hydrolýzu karboxylesterové skupiny katalyzovanou lidským katepsinem A nebo karboxylesterázou 1 a štěpení fosforamidátu proteinem HINT1 (*Histidine Triad Nucleotide-binding protein 1*), po nichž následuje fosforylace dráhou pyrimidinové nukleotidové biosyntézy. Defosforylace vede ke tvorbě nukleosidového metabolitu GS-331007, který nemůže být účinně refofosforylován a nemá anti-HCV aktivitu *in vitro*. V ledipasviru/sofosbuviru odpovídá GS-331007 přibližně za 85 % celkové systémové expozice.

Eliminace

Po jedné perorální dávce 90 mg [^{14}C]-ledipasviru byla průměrná celková eliminace radioaktivity [^{14}C] stolicí a močí 87 %, přičemž většina radioaktivní dávky se vyloučila stolicí (86 %). Nezměněný ledipasvir vyloučený stolicí představoval v průměru 70 % podané dávky a oxidační metabolit M19 představoval 2,2 % dávky. Tyto údaje naznačují, že biliární exkrece nezměněného ledipasviru je hlavní cestou eliminace, přičemž vedlejší cestu (přibližně 1 %) představuje renální exkrece. Medián konečného poločasu ledipasviru po podání ledipasviru/sofosbuviru zdravým dobrovolníkům nalačno byl 47 hodin.

Po jedné perorální dávce 400 mg [^{14}C]-sofosbuviru byla průměrná celková eliminace dávky vyšší než 92 %, z čehož se 80 % vyloučilo močí, 14 % stolicí a 2,5 % vydechovaným vzduchem. Větší část dávky sofosbuviru, která se vyloučila močí, byla tvořena GS-331007 (78 %), a 3,5 % představoval sofosbuvir. Tyto údaje naznačují, že renální clearance je hlavní cestou eliminace GS-331007, přičemž velká část je eliminována aktivně. Medián konečného poločasu po podání ledipasviru/sofosbuviru byl 0,5 hodiny pro sofosbuvir a 27 hodin pro GS-331007.

Ani ledipasvir ani sofosbuvir nejsou substráty transportérů podílejících se na absorpci játry, transportéru organických kationtů (*organic cation transporter*, OCT)1 ani polypeptidu transportujícího organické anionty (*organic anion-transporting polypeptide*, OATP) 1B1 nebo OATP1B3. GS-331007 není substrátem transportérů podílejících se na absorpci ledvinami, včetně transportéru organických aniontů (*organic anion transporter*, OAT) 1 nebo OAT3 nebo OCT2.

Možnost ovlivnění jiných léčivých přípravků ledipasvirem/sofosbuvirem *in vitro*

V koncentracích dosahovaných za klinických podmínek není ledipasvir inhibitorem jaterních transportérů, včetně OATP 1B1 nebo 1B3, BSEP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, transportéru zajišťujícího extruzi mnohočetných léků a toxických sloučenin (*multidrug and toxic compound extrusion*, MATE) 1, proteinu mnohočetné lékové rezistence (*multidrug resistance protein*, MRP) 2 nebo MRP4. Sofosbuvir a GS-331007 nejsou inhibitory lékových transportérů P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 a GS-331007 není inhibitorem OAT1, OCT2 a MATE1.

Sofosbuvir a GS-331007 nejsou inhibitory nebo induktory enzymů CYP nebo uridin difosfát glukuronosyltransferázy (UGT) 1A1.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Etnikum a pohlaví

U ledipasviru, sofosbuviru nebo GS-331007 nebyly identifikovány žádné klinicky významné farmakokinetické rozdíly v souvislosti s etnikem. U sofosbuviru nebo GS-331007 nebyly identifikovány žádné klinicky významné farmakokinetické rozdíly v souvislosti s pohlavím. AUC a C_{max} ledipasviru byly o 77 % a 58 % (v uvedeném pořadí) vyšší u žen než u mužů; vztah mezi pohlavím a expozicí ledipasviru však nebyl považován za klinicky významný.

Starší pacienti

Populační farmakokinetická analýza u pacientů infikovaných HCV prokázala, že v analyzovaném věkovém rozmezí (18 až 80 let) neměl věk klinicky významný vliv na expozici ledipasviru, sofosbuviru nebo GS-331007. Klinické studie ledipasviru/sofosbuviru zahrnovaly 235 pacientů (8,6 % z celkového počtu pacientů) ve věku 65 a více let.

Porucha funkce ledvin

Souhrn vlivu různých stupňů poruchy funkce ledvin (RI) na expozici složkám přípravku Harvoni v porovnání s pacienty s normální funkcí ledvin, jak je popsán dále v textu, je uveden v tabulce 21.

Tabulka 21: Vliv různých stupňů poruchy funkce ledvin na expozici (AUC) sofosbuviru, GS-331007 a ledipasviru v porovnání s pacienty s normální funkcí ledvin

	HCV negativní pacienti					Pacienti infikovaní HCV	
	Lehká RI (eGFR \geq 50 a <80 ml/min/1,73 m ²)	Středně těžká RI (eGFR \geq 30 a <50 ml/min/1,73 m ²)	Těžká RI (eGFR <30 ml/min/1,73 m ²)	ESRD vyžadující dialýzu		Těžká RI (eGFR <30 ml/min / 1,73 m ²)	ESRD vyžadující dialýzu
				Dávka podána 1 hodinu před dialýzou	Dávka podána 1 hodinu po dialýze		
Sofosbuvir	1,6násobné ↑	2,1násobné ↑	2,7násobné ↑	1,3násobné ↑	1,6násobné ↑	~2násobné ↑	1,9násobné ↑
GS-331007	1,6násobné ↑	1,9násobné ↑	5,5násobné ↑	\geq 10násobné ↑	\geq 20násobné ↑	~6násobné ↑	23násobné ↑
Ledipasvir	-	-	↔	-	-	-	1,6násobné ↑

↔ neukazuje na žádnou klinicky významnou změnu v expozici ledipasviru.

Farmakokinetické vlastnosti ledipasviru byly studovány po podání jedné dávky 90 mg ledipasviru dospělým pacientům HCV negativním s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min podle Cockcroftovy-Gaultovy rovnice, medián [rozsah] CrCl 22 [17-29] ml/min).

Farmakokinetické vlastnosti sofosbuviru byly studovány po podání jedné dávky 400 mg sofosbuviru dospělým pacientům HCV negativním s lehkou (eGFR \geq 50 a < 80 ml/min/1,73 m²), středně těžkou (eGFR \geq 30 a < 50 ml/min/1,73 m²) a těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²) a pacientům s ESRD vyžadujícím hemodialýzu oproti pacientům s normální funkcí ledvin (eGFR > 80 ml/min/1,73 m²). Metabolit GS-331007 lze účinně odstranit hemodialýzou při extrakčním koeficientu přibližně 53 %. Po podání jedné dávky 400 mg sofosbuviru čtyřhodinová hemodialýza odstranila 18 % podané dávky sofosbuviru.

U dospělých pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin infikovaných HCV a léčených ledipasvirem/sofosbuvirem po dobu 12 týdnů (n=18) byla farmakokinetika ledipasviru, sofosbuviru a GS-331007 stejná jako farmakokinetika zjištěná u HCV negativních pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin.

V klinických hodnoceních ledipasviru/sofosbuviru fáze 2/3 byla zkoumána farmakokinetika ledipasviru, sofosbuviru a metabolitu GS-331007 u dospělých pacientů infikovaných HCV a s ESRD vyžadujícím dialýzu, léčených ledipasvirem/sofosbuvirem (n=94) po dobu 8, 12 nebo 24 týdnů a byla porovnána s pacienty bez poruchy funkce ledvin.

Porucha funkce jater

Farmakokinetické vlastnosti ledipasviru byly studovány po podání jedné dávky 90 mg ledipasviru dospělým pacientům HCV negativním s těžkou poruchou funkce jater (stupeň C podle CPT). Plazmatická expozice ledipasviru (AUC_{inf}) u pacientů s těžkou poruchou funkce jater a u kontrolních pacientů s normální funkcí jater byla podobná. Populační farmakokinetická analýza u dospělých pacientů infikovaných HCV naznačuje, že cirhóza (včetně dekompenzované cirhózy) neměla klinicky významný vliv na expozici ledipasviru.

Farmakokinetické vlastnosti sofosbuviru byly studovány po 7denním podávání 400 mg sofosbuviru dospělým pacientům infikovaným HCV se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater (stupeň B a C podle CPT). Oproti pacientům s normální funkcí jater byla hodnota AUC₀₋₂₄ pro sofosbuvir vyšší o 126 % při lehké a o 143 % a při středně těžké a těžké poruše funkce jater, zatímco hodnota AUC₀₋₂₄ pro GS-331007 byla v uvedených případech vyšší o 18 % a 9 %. Populační farmakokinetická analýza u pacientů infikovaných HCV naznačuje, že cirhóza (včetně dekompenzované cirhózy) neměla klinicky významný vliv na expozici sofosbuviru a GS-331007.

Tělesná hmotnost

Podle populační farmakokinetické analýzy tělesná hmotnost neměla významný vliv na expozici sofosbuviru. Expozice ledipasviru se snižuje s rostoucí tělesnou hmotností, ale tento vliv není považován za klinicky významný.

Pediatrická populace

Expozice ledipasviru, sofosbuviru a GS-331007 u pediatrických pacientů ve věku od 3 let byly podobné jako u dospělých ve studiích fáze 2/3 po podání ledipasviru/sofosbuviru. Devadesátiprocentní interval spolehlivosti poměru geometrických průměrů při použití metody nejmenších čtverců se pohyboval pro všechny sledované PK parametry v předem určených mezích podobnosti. Ty byly méně než 2násobné (50% až 200%), s výjimkou C_{tau} ledipasviru u pediatrických pacientů ve věku od 12 let, které bylo o 84 % vyšší (90% CI 168 % až 203 %), což nebylo považováno za klinicky relevantní.

Farmakokinetika ledipasviru, sofosbuviru a GS-331007 u pediatrických pacientů ve věku do 3 let nebyla stanovena (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ledipasvir

Ve studiích s ledipasvirem na potkanech a psech nebyly identifikovány žádné cílové orgány toxicity při expozicích s AUC přibližně 7krát převyšujících expozici u člověka při doporučené klinické dávce.

Ledipasvir nebyl *in vitro* ani *in vivo* genotoxický v skupině testů, zahrnující testy bakteriální mutagenicity, chromozomálních aberací na lymfocytech z lidské periferní krve a *in vivo* testy na potkaních mikrojádrech.

Ve 26týdenní studii karcinogenity provedené na rasH2 transgenních myších a 2leté studii karcinogenity provedené na potkanech při expozicích až 26krát vyšších u myši a 8krát vyšších u potkanů, než je expozice u člověka, nebyl ledipasvir karcinogenní.

Ledipasvir neměl žádné nežádoucí účinky na reprodukci a fertilitu. U samic potkanů byl mírně snížen průměrný počet žlutých tělísek (*corpora lutea*) a míst implantace embrya při expozicích mateřských zvířat přibližně 6krát převyšujících expozici u člověka při doporučené klinické dávce. Při hladině, na které nejsou pozorovány žádné účinky, byla expozice ledipasviru vyjádřena pomocí AUC u samců přibližně 7krát vyšší a u samic přibližně 3krát vyšší než expozice u člověka při doporučené klinické dávce.

Ve studiích vývojové toxicity s ledipasvirem u potkanů a králíků nebyly pozorovány žádné teratogenní účinky.

V prenatalních a postnatalních studiích na potkanech byla u vyvíjejících se mláďat potkanů při dávce toxické pro matku pozorována snížená průměrná tělesná hmotnost a snížené přibývání na váze při expozici *in utero* (prostřednictvím dávek podávaných matkám) a během kojení (prostřednictvím mateřského mléka), a to při expozici matek 4krát vyšší než je expozice u člověka při doporučené klinické dávce. Nebyl pozorován žádný vliv na přežití, fyzický a behaviorální vývoj a reprodukční výkonnost potomků při expozicích matek podobných expozicím u člověka při doporučené klinické dávce.

Při podávání kojícím potkanům byl ledipasvir zjištěn v plazmě kojících mláďat, pravděpodobně v důsledku vylučování ledipasviru do mateřského mléka.

Posouzení rizika pro životní prostředí (ERA)

Posouzení rizika pro životní prostředí ukázalo, že ledipasvir má potenciál být v životním prostředí velice perzistentní a velice bioakumulativní (vPvB) (viz bod 6.6).

Sofosbuvir

Ve studiích toxicity po opakovaném podávání u potkanů a psů vyvolaly vysoké dávky diastereomerické směsi v poměru 1:1 nežádoucí jaterní (u psů) a srdeční (u potkanů) účinky a gastrointestinální reakce (u psů). Expozice sofosbuviru ve studiích na hlodavcích nemohla být zjištěna pravděpodobně v důsledku vysoké aktivity esterázy, expozice hlavního metabolitu GS-331007 při dávce vyvolávající nežádoucí účinky však byla 16 násobně (u potkanů) a 71 násobně (u psů) vyšší než klinická expozice při dávce 400 mg sofosbuviru. Ve studiích chronické toxicity nebyly pozorovány žádné nálezy na játrech nebo srdci při expozicích 5 násobně (u potkanů) a 16 násobně (u psů) vyšších než je klinická expozice. Ve 2letých studiích karcinogenity nebyly při expozicích 17násobně (myš) a 9násobně (potkan) vyšších než je klinická expozice pozorovány žádné nálezy na játrech nebo srdci.

Sofosbuvir nebyl *in vitro* ani *in vivo* genotoxický v skupině testů, zahrnující testy bakteriální mutagenicity, chromozomálních aberací na lymfocytech z lidské periferní krve a *in vivo* testy na myších mikrojádrech.

Studie karcinogenity u myší a potkanů nenaznačují žádný karcinogenní potenciál sofosbuviru podávaného v dávkách do 600 mg/kg/den u myší a 750 mg/kg/den u potkanů. Expozice GS-331007 v těchto studiích byla až 17 násobně (u myší) a 9 násobně (u potkanů) vyšší než klinická expozice při dávce 400 mg sofosbuviru.

Sofosbuvir neměl při hodnocení u potkanů žádný vliv na životaschopnost embryí a plodů ani na fertilitu a ve studiích vývojové toxicity u potkanů a králíků neměl teratogenní účinky. Nebyly hlášeny nežádoucí účinky na chování, reprodukci ani na vývoj potomstva u potkanů. Ve studiích u králíků byly expozice sofosbuviru 6násobně vyšší než očekávaná klinická expozice. Ve studiích u potkanů nemohla být expozice sofosbuviru stanovena, ale hranice expozice určené na základě hlavního metabolitu u člověka byly přibližně 5násobně vyšší než klinická expozice při dávce 400 mg sofosbuviru.

Deriváty sofosbuviru procházely placentou u březích potkanů a do mléka u kojících potkanů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádro tablety

Kopovidon
Monohydrát laktosy
Mikrokrytalická celulóza
Sodná sůl kroskarmelosy
Kolooidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety

Částečně hydrolyzovaný polyvinylalkohol
Oxid titaničitý
Makrogol
Mastek
Oranžová žluť (E110) (Harvoni 90 mg/400 mg potahované tablety)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

6 let.

6.4 Zvláštní opatření pro uchování

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchování.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Tablety přípravku Harvoni se dodávají v lahvičkách z polyethylenu o vysoké hustotě (HDPE) s polypropylenovým dětským bezpečnostním uzávěrem, obsahujících 28 potahovaných tablet, s vysoušedlem silikagelem a polyesterovou vatou.

Dostupné jsou následující velikosti balení:

- krabičky obsahující 1 lahvičku s 28 potahovanými tabletami
- a pouze pro tablety 90 mg/400 mg; krabičky obsahující 84 (3 lahvičky po 28) potahovaných tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Tento léčivý přípravek může představovat riziko pro životní prostředí (viz bod 5.3).

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/14/958/001

EU/1/14/958/002

EU/1/14/958/003

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. listopadu 2014

Datum posledního prodloužení registrace: 1. srpna 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Harvoni 33,75 mg/150 mg obalené granule v sáčku
Harvoni 45 mg/200 mg obalené granule v sáčku

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Harvoni 33,75 mg/150 mg obalené granule v sáčku

Jeden sáček obsahuje ledipasvirum 33,75 mg a sofosbuvirum 150 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jeden sáček obsahuje 220 mg laktosy (ve formě monohydrátu).

Harvoni 45 mg/200 mg obalené granule v sáčku

Jeden sáček obsahuje ledipasvirum 45 mg a sofosbuvirum 200 mg.

Pomocné látky se známým účinkem

Jeden sáček obsahuje 295 mg laktosy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Obalené granule v sáčku.

Oranžové obalené granule v sáčku.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Harvoni je indikován k léčbě chronické hepatitidy C (CHC) u dospělých a pediatrických pacientů ve věku od 3 let (viz body 4.2, 4.4 a 5.1).

Pro genotypově specifické působení na virus hepatitidy C (HCV) viz body 4.4 a 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu přípravkem Harvoni má zahájit a sledovat lékař se zkušenostmi s léčbou pacientů s CHC.

Dávkování

Doporučená dávka přípravku Harvoni u pediatrických pacientů ve věku od 3 let závisí na tělesné hmotnosti (podrobně viz tabulka 2) a lze ji užívat s jídlem nebo bez jídla (viz bod 5.2).

Tabulka 1: Doporučená doba trvání léčby přípravkem Harvoni a doporučené současné podávání s ribavirinem v určitých podskupinách

Populace pacientů (včetně pacientů současně infikovaných HIV)	Léčba a trvání
<i>Dospělí a pediatričtí pacienti ve věku od 3 let^a s CHC genotypu 1, 4, 5 nebo 6</i>	
Pacienti bez cirhózy	Harvoni po dobu 12 týdnů. - Harvoni po dobu 8 týdnů lze zvažovat u dříve neléčených pacientů infikovaných genotypem 1 (viz bod 5.1, studie ION-3).
Pacienti s kompenzovanou cirhózou	Harvoni + ribavirin ^{b,c} po dobu 12 týdnů nebo Harvoni (bez ribavirinu) po dobu 24 týdnů. - Harvoni (bez ribavirinu) po dobu 12 týdnů lze zvažovat u pacientů, kteří jsou považováni za pacienty s nízkým rizikem klinické progresy onemocnění a u kterých existuje možnost pozdějšího opakování léčby (viz bod 4.4).
Pacienti, kteří jsou po transplantaci jater bez cirhózy nebo s kompenzovanou cirhózou	Harvoni + ribavirin ^{b,c} po dobu 12 týdnů (viz bod 5.1). - Harvoni (bez ribavirinu) po dobu 12 týdnů (u pacientů bez cirhózy) nebo 24 týdnů (u pacientů s cirhózou) může být zvaženo u pacientů, u kterých léčba ribavirinem není vhodná nebo s intolerancí ribavirinu.
Pacienti s dekompenzovanou cirhózou bez ohledu na stav transplantace jater	Harvoni + ribavirin ^d po dobu 12 týdnů (viz bod 5.1). - Harvoni (bez ribavirinu) po dobu 24 týdnů může být zvaženo u pacientů, u kterých léčba ribavirinem není vhodná nebo s intolerancí ribavirinu.
<i>Dospělí a pediatričtí pacienti ve věku od 3 let^a s CHC genotypu 3</i>	
Pacienti s kompenzovanou cirhózou a/nebo po selhání předcházející léčby	Harvoni + ribavirin ^b po dobu 24 týdnů (viz body 4.4 a 5.1).

- a Viz tabulka 2 s doporučenými dávkováním přípravku Harvoni založenými na tělesné hmotnosti pro pediatrické pacienty ve věku od 3 let.
- b Dospělí: ribavirin podle tělesné hmotnosti (< 75 kg = 1 000 mg a ≥ 75 kg = 1 200 mg), podávaný perorálně spolu s jídlem rozdělený do dvou dávek.
- c Pediatričtí pacienti: doporučené dávkování ribavirinu viz tabulka 4 níže.
- d Doporučené dávkování ribavirinu u dospělých pacientů s dekompenzovanou cirhózou viz tabulka 3 níže.

Tabulka 2: Dávkování přípravku Harvoni ve formě perorálních granulí u pediatrických pacientů ve věku od 3 let*

Tělesná hmotnost (kg)	Dávkování perorálních granulí v sáčku	Denní dávka ledipasviru/sofosbuviru
≥ 35	dva sáčky granulí o dávce 45 mg/200 mg jednou denně	90 mg/400 mg/den
17 až < 35	jeden sáček granulí o dávce 45 mg/200 mg jednou denně	45 mg/200 mg/den
< 17	jeden sáček granulí o dávce 33,75 mg/200 mg jednou denně	33,75 mg/150 mg/den

* Přípravek Harvoni je rovněž dostupný ve formě potahovaných tablet 45 mg/200 mg a 90 mg/400 mg (viz bod 5.1). Další informace najdete v souhrnu údajů o přípravku pro Harvoni potahované tablety.

Tabulka 3. Pokyny pro dávkování ribavirinu při současném podávání s přípravkem Harvoni u dospělých pacientů s dekompenzovanou cirhózou

Pacient	Dávka ribavirinu*
Cirhóza před transplantací: třída B podle Child-Pugh-Turcotta (CPT)	1 000 mg denně u pacientů s tělesnou hmotností < 75 kg a 1 200 mg u pacientů s tělesnou hmotností ≥ 75 kg
Cirhóza před transplantací: třída C podle CPT	Počáteční dávku 600 mg lze při dobré snášenlivosti postupně titrovat až na maximální dávku 1 000/1 200 mg denně (1 000 mg u pacientů s tělesnou hmotností < 75 kg a 1 200 mg u pacientů s tělesnou hmotností ≥ 75 kg). Jestliže počáteční dávka není dobře snášena, má se dávka snížit na klinicky indikovanou podle hladin hemoglobinu.
Cirhóza po transplantaci: třída B nebo C podle CPT	

* Jestliže z důvodů snášenlivosti nelze dosáhnout lepší normalizace dávky ribavirinu (podle tělesné hmotnosti a funkce ledvin), je vhodné zvážit 24týdenní podávání kombinace přípravku Harvoni + ribavirinu z důvodu minimalizace rizika relapsu.

Pokud se u dospělých k přípravku Harvoni přidává ribavirin, nahlédněte rovněž do souhrnu údajů o přípravku pro ribavirin.

U pediatrických pacientů ve věku od 3 let se doporučuje následující dávkování ribavirinu, přičemž ribavirin se podává rozdělený do dvou dávek spolu s jídlem:

Tabulka 4: Pokyny pro dávkování ribavirinu při současném podávání s přípravkem Harvoni u pediatrických pacientů ve věku od 3 let.

Tělesná hmotnost v kg	Dávka ribavirinu*
<47	15 mg/kg/den
47–49	600 mg/den
50–65	800 mg/den
66–74	1 000 mg/den
> nebo = 75	1 200 mg/den

* Denní dávka ribavirinu je založena na tělesné hmotnosti a podává se perorálně spolu s jídlem rozdělená do dvou dávek.

Úprava dávkování ribavirinu u dospělých pacientů užívajících dávku 1 000-1 200 mg/den

Jestliže je přípravek Harvoni užíván v kombinaci s ribavirinem a jestliže se u pacienta vyskytnou závažné nežádoucí účinky potenciálně související s ribavirinem, je nutno dávku ribavirinu upravit nebo, je-li to vhodné, podávání přípravku přerušit, dokud nežádoucí účinky nevymizí nebo se nesníží jejich závažnost. Tabulka 5 uvádí pokyny pro úpravu dávkování a přerušování podávání přípravku na základě koncentrace hemoglobinu a kardiální funkce pacienta.

Tabulka 5: Pokyny pro úpravu dávkování ribavirinu při současném podávání s přípravkem Harvoni u dospělých pacientů

Laboratorní hodnoty	Snížit dávku ribavirinu na 600 mg/den při:	Přerušit podávání ribavirinu při:
Hemoglobin u pacientů bez onemocnění srdce	< 10 g/dl	< 8,5 g/dl
Hemoglobin u pacientů se stabilizovaným onemocněním srdce	snížení koncentrace hemoglobinu o ≥ 2 g/dl během kteréhokoli 4týdenního období léčby	< 12 g/dl i přes 4týdenní užívání snížené dávky

Po vysazení ribavirinu z důvodu abnormálních hodnot laboratorních nálezů nebo klinické manifestace se lze pokusit o opětovné nasazení léčby ribavirinem v dávce 600 mg denně s dalším zvýšením dávky na 800 mg denně. Nedoporučuje se však zvýšit dávku ribavirinu na původní dávku (1 000 mg až 1 200 mg denně).

Pediatrická populace ve věku do 3 let

Bezpečnost a účinnost přípravku Harvoni u pediatrických pacientů ve věku do 3 let nebyly dosud stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Vynechaná dávka

Pacienty je třeba poučit, že pokud budou zvracet do 5 hodin po užití přípravku, mají užít další dávku. Jestliže budou zvracet za více než 5 hodin po užití přípravku, není potřebná další dávka (viz bod 5.1).

Pokud je vynechána dávka a neuplynulo více než 18 hodin od normální doby užití, je třeba pacienty poučit, aby užili další dávku co nejdříve, a pak užili další dávku v obvyklé době. Pokud uplynulo více než 18 hodin, je třeba pacienty poučit, aby počkali a užili další dávku v obvyklé době. Pacienty je třeba poučit, aby neužívali dvojnásobnou dávku.

Starší pacienti

U starších pacientů se nevyžaduje žádná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin není potřebná úprava dávkování přípravku Harvoni.

Údaje o bezpečnosti u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná rychlost glomerulární filtrace [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) a u pacientů v terminálním stádiu onemocnění ledvin (*End Stage Renal Disease*, ESRD) vyžadujícím dialýzu jsou omezené. Přípravek Harvoni může být u těchto pacientů použit bez úpravy dávky, pokud nejsou k dispozici žádné jiné relevantní možnosti léčby (viz body 4.4, 4.8, 5.1 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou, středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (stupeň A, B nebo C podle Child-Pugha-Turcotta [CPT]) není potřebná úprava dávkování přípravku Harvoni (viz bod 5.2). Bezpečnost a účinnost ledipasviru/sofosbuviru byly vyhodnoceny u pacientů s dekompenzovanou cirhózou (viz bod 5.1).

Způsob podání

Perorální podání.

Přípravek Harvoni lze užívat s jídlem nebo bez jídla.

K usnadnění polykání granulí přípravku Harvoni lze použít jídlo nebo vodu, jak je podrobně uvedeno níže. Alternativně lze přípravek Harvoni polykat bez jídla nebo vody.

Užívání granulí přípravku Harvoni s jídlem k usnadnění polykání

Pokud má být přípravek podáván s jídlem k usnadnění polykání granulí, je třeba poučit pacienty, aby nasypali granule na jednu či více lžic s nekyselou měkkou stravou o pokojové teplotě nebo nižší. Pacienty je třeba poučit, aby užili granule přípravku Harvoni do 30 minut od lehkého promíchání s jídlem a polykali celý obsah bez kousání, aby se předešlo hořké chuti. Příklady nekyselých potravin jsou čokoládový sirup, bramborová kaše a zmrzlina.

Užívání granulí přípravku Harvoni s vodou k usnadnění polykání

Pokud má být přípravek podáván s vodou, je nutné pacienty poučit, že lze granule vložit přímo do úst a zapít vodou.

Užívání přípravku Harvoni ve formě granulí bez jídla nebo vody

Pokud má být přípravek podáván bez vody nebo jídla, je nutné pacienty poučit, že lze granule vložit přímo do úst a spolknout. Pacienty je nutné poučit, aby spolkli celý obsah bez kousání (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Současné podávání s rosuvastatinem (viz bod 4.5).

Užívání se silnými induktory P-gp

Léčivé přípravky, které jsou silnými induktory střevního P-glykoproteinu (P-gp) (karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin, rifabutin a přípravky obsahující třezalku tečkovanou). Současné podávání významně sníží koncentrace ledipasviru a sofosbuviru v plazmě a může vést ke ztrátě účinnosti přípravku Harvoni (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Harvoni nesmí být podáván současně s jinými léčivými přípravky obsahujícími sofosbuvir.

Genotypově specifické působení

Informace o režimech doporučených pro různé genotypy HCV viz bod 4.2. Informace o genotypově specifickém virologickém klinickém působení viz bod 5.1.

Klinické údaje podporující užívání přípravku Harvoni u dospělých pacientů infikovaných HCV genotypu 3 jsou omezené (viz bod 5.1). Relativní účinnost 12týdenního režimu sestávajícího z ledipasviru/sofosbuviru + ribavirinu ve srovnání s 24týdenním režimem sestávajícím ze sofosbuviru + ribavirinu nebyla hodnocena. U všech dříve léčených pacientů s genotypem 3 a u dosud neléčených pacientů s genotypem 3 s cirhózou se doporučuje konzervativní 24týdenní léčba (viz bod 4.2). V případě infekce genotypem 3 má být použití přípravku Harvoni (vždy v kombinaci s ribavirinem) zvažováno pouze u pacientů, u nichž se má za to, že existuje vysoké riziko klinické progresse onemocnění, a pro které neexistují alternativní možnosti léčby.

Klinické údaje podporující užívání přípravku Harvoni u dospělých pacientů infikovaných HCV genotypu 2 a 6 jsou omezené (viz bod 5.1).

Závažná bradykardie a srdeční blokáda

Při užívání režimů zahrnujících sofosbuvir v kombinaci s amiodaronem byly pozorovány život ohrožující případy závažné bradykardie a srdeční blokády. Bradykardie obecně nastala během hodin až dnů, ale byly pozorovány případy s delší dobou do nástupu, většinou v období do 2 týdnů po zahájení léčby HCV.

Amiodaron má být u pacientů užívajících přípravek Harvoni používán pouze tehdy, jestliže jiná alternativní antiarytmická léčba není snášena nebo je kontraindikována.

Pokud je souběžné užívání amiodaronu považováno za nezbytné, doporučuje se, aby pacienti podstoupili monitorování srdeční funkce s hospitalizací po dobu prvních 48 hodin po zahájení souběžného podání, poté má probíhat ambulantní monitorování nebo monitorování srdečního tepu prováděné pacientem, a to každý den po dobu nejméně prvních 2 týdnů léčby.

Vzhledem k dlouhému poločasu amiodaronu má být výše popsáným způsobem monitorována srdeční funkce i u pacientů, kteří přestali amiodaron užívat během několika posledních měsíců a kteří zahajují léčbu přípravkem Harvoni.

Všichni pacienti, kteří souběžně užívají nebo v nedávné době užívali amiodaron, mají být varováni ohledně symptomů bradykardie a srdeční blokády a má jim být doporučeno, aby v případě, že se u nich tyto symptomy objeví, neprodleně vyhledali lékařskou pomoc.

Použití u pacientů s diabetem mellitem

U diabetiků může po zahájení léčby infekce HCV přímo působícími antiviroty dojít ke zlepšení kontroly glykemie, což může potenciálně vést k symptomatické hypoglykémii. U diabetiků, u nichž je

zahájena léčba přímo působícími antiviroty, je třeba pečlivě monitorovat glykemii, zejména v prvních 3 měsících, a v případě potřeby upravit jejich antidiabetickou medikaci. O zahájení léčby přímo působícími antiviroty je třeba informovat lékaře, který má u pacienta na starosti léčbu diabetu.

Současná infekce HCV/HBV (virus hepatitidy B)

V průběhu nebo po ukončení léčby přímo působícími antiviroty byly hlášeny případy reaktivace viru hepatitidy typu B (HBV), některé z nich fatální. Před zahájením léčby má být u všech pacientů proveden screening HBV. Pacienti současně infikovaní HBV/HCV jsou ohroženi reaktivací HBV, a proto mají být monitorováni a ošetřováni podle aktuálních klinických doporučení.

Léčba pacientů dříve léčených antiviroty s přímým účinkem proti HCV

U pacientů, u nichž selže léčba ledipasvirem/sofosbuvirem, lze ve většině případů zjistit selekci mutací NS5A se vznikem rezistence, které podstatně snižují citlivost na ledipasvir (viz bod 5.1). Omezené údaje nasvědčují, že v dlouhodobém sledování nedochází k reverzi takových mutací NS5A. V současné době nejsou k dispozici žádné údaje svědčící pro účinnost opakované léčby u pacientů, u nichž selhala léčba ledipasvirem/sofosbuvirem, při následném použití režimu obsahujícího inhibitor NS5A. Podobně v současné době nejsou k dispozici žádné údaje svědčící pro účinnost inhibitorů proteáz NS3/4A u pacientů, u nichž dříve selhala léčba zahrnující inhibitory proteáz NS3/4A. U takových pacientů proto odstranění infekce HCV může být závislé na jiných třídách léčivých přípravků. Proto je třeba zvažovat delší léčbu u pacientů s nejistou možností pozdějšího opakování léčby.

Porucha funkce ledvin

Údaje o bezpečnosti u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (odhadovaná glomerulární filtrace [eGFR] < 30 ml/min/1,73 m²) a ESRD vyžadující hemodialýzu jsou omezené. Přípravek Harvoni může být u těchto pacientů použit bez úpravy dávky, pokud nejsou k dispozici žádné jiné relevantní možnosti léčby (viz body 4.8, 5.1 a 5.2). Jestliže je přípravek Harvoni užíván v kombinaci s ribavirinem, prostudujte také souhrn údajů o přípravku pro ribavirin pro pacienty s clearance kreatininu (CrCl) < 50 ml/min (viz bod 5.2).

Dospělí pacienti s dekompenzovanou cirhózou a/nebo pacienti čekající na transplantaci jater nebo po transplantaci jater

Účinnost ledipasviru/sofosbuviru u pacientů infikovaných HCV genotypem 5 a genotypem 6 s dekompenzovanou cirhózou a/nebo u pacientů čekajících na transplantaci jater nebo po transplantaci jater nebyla hodnocena. Léčba přípravkem Harvoni má probíhat podle vyhodnocení možných přínosů a rizik pro jednotlivého pacienta.

Užívání se středně silnými induktory P-gp

Léčivé přípravky, které jsou středně silnými induktory střevního P-gp (např. oxkarbazepin), mohou snižovat koncentrace ledipasviru a sofosbuviru v plazmě a vést ke snížení terapeutického účinku přípravku Harvoni. Současné podávání takových léčivých přípravků s přípravkem Harvoni se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Užívání s některými antiretrovirovými režimy při léčbě infekce HIV

Bylo prokázáno, že přípravek Harvoni zvyšuje expozici tenofoviru, zejména jestliže je užíván společně s režimem léčby infekce HIV obsahujícím tenofovir-disoproxil-fumarát a přípravek pro optimalizaci farmakokinetiky (ritonavir nebo kobicistat). Bezpečnost tenofovir-disoproxil-fumarátu při užívání kombinace přípravku Harvoni a přípravku pro optimalizaci farmakokinetiky nebyla stanovena. Je třeba zvážit možná rizika a přínosy související se současným podáváním přípravku Harvoni spolu s tabletou obsahující fixní kombinaci dávek elvitegraviru/kobicistatu/emtricitabinu/tenofovir-disoproxil-fumarátu nebo s tenofovir-disoproxil-fumarátem podávaným spolu s potencovaným

inhibitorem proteázy HIV (např. atazanavir nebo darunavir), zejména u pacientů se zvýšeným rizikem poruchy funkce ledvin. U pacientů užívajících přípravek Harvoni současně s elvitegravirem/kobicistatem/emtricitabinem/tenofovir-disoproxil-fumarátem nebo s tenofovir-disoproxil-fumarátem a potencovaným inhibitorem proteázy HIV má být sledován výskyt nežádoucích účinků souvisejících s užíváním tenofoviru. Doporučení ohledně sledování funkce ledvin viz souhrn údajů o přípravku pro tenofovir-disoproxil-fumarát, emtricitabin/tenofovir-disoproxil-fumarát nebo elvitegravir/kobicistat/emtricitabin/tenofovir-disoproxil-fumarát.

Užívání s inhibitory HMG-CoA reductázy

Současné podávání přípravku Harvoni a inhibitorů HMG-CoA reductázy (statinů) může významně zvyšovat koncentraci statinu, což je spojeno se zvýšeným rizikem myopatie a rhabdomyolýzy (viz bod 4.5).

Pediatrická populace

Použití přípravku Harvoni u pediatrických pacientů ve věku do 3 let se nedoporučuje, protože bezpečnost a účinnost přípravku u této populace nebyly stanoveny.

Pomocné látky

Přípravek Harvoni obsahuje azobarvivo oranžovou žluť (E110), které může způsobit alergické reakce. Obsahuje také laktosu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento léčivý přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednom sáčku, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Protože přípravek Harvoni obsahuje ledipasvir a sofosbuvir, mohou se při užívání přípravku Harvoni vyskytnout jakékoli interakce, které byly zjištěny u těchto látek jednotlivě.

Možnost ovlivnění jiných léčivých přípravků přípravkem Harvoni

Ledipasvir je *in vitro* inhibitorem lékového transportéru P-gp a proteinu rezistence karcinomu prsu (*Breast Cancer Resistance Protein*, BCRP) a může zvyšovat střevní absorpci současně podávaných substrátů těchto transportérů.

Možnost ovlivnění přípravku Harvoni jinými léčivými přípravky

Ledipasvir a sofosbuvir jsou substráty lékového transportéru P-gp a BCRP, zatímco GS-331007 jím není.

Léčivé přípravky, které jsou silnými induktory P-gp (karbamazepin, fenobarbital, fenytoin, rifampicin, rifabutin a přípravky obsahující třezalku tečkovanou), mohou významně snižovat koncentrace ledipasviru a sofosbuviru v plazmě a vést ke snížení terapeutického účinku ledipasviru/sofosbuviru, a proto je kontraindikováno jejich podávání s přípravkem Harvoni (viz bod 4.3). Léčivé přípravky, které jsou středně silnými induktory střevního P-gp (např. oxkarbazepin), mohou snižovat koncentrace ledipasviru a sofosbuviru v plazmě a vést ke snížení terapeutického účinku přípravku Harvoni. Současné podávání takových léčivých přípravků s přípravkem Harvoni se nedoporučuje (viz bod 4.4). Současné podávání přípravku Harvoni s léčivými přípravky, které inhibují P-gp a/nebo BCRP, může vést ke zvýšení koncentrací ledipasviru a sofosbuviru v plazmě bez zvýšení koncentrace GS-331007 v plazmě, přípravek Harvoni proto lze podávat spolu s inhibitory P-gp a/nebo BCRP. Klinicky významné lékové interakce s ledipasvirem/sofosbuvirem zprostředkované enzymy CYP450 nebo UGT1A1 se nepředpokládají.

Pacienti léčení antagonisty vitamínu K

Vzhledem k tomu, že se jaterní funkce může během léčby přípravkem Harvoni změnit, doporučuje se pečlivě monitorovat hodnoty mezinárodního normalizovaného poměru (INR).

Vliv léčby přímo působícími antiviroty (DAA) na léky metabolizované játry

Farmakokinetika léků, které jsou metabolizovány játry (např. imunosupresivní látky, jako jsou inhibitory kalcineurinu), může být ovlivněna změnami funkce jater během léčby přímo působícími antiviroty souvisejícími s clearance viru HCV.

Interakce mezi přípravkem Harvoni a jinými léčivými přípravky

Tabulka 6 obsahuje seznam zjištěných nebo potenciálně klinicky významných interakcí mezi léčivými přípravky (příčemž 90% interval spolehlivosti [CI] poměru geometrických průměrů při použití metody nejmenších čtverců [GLSM] byl v rámci „↔“, převyšoval „↑“ nebo nedosahoval „↓“ předem definované hranice ekvivalence). Popsané interakce mezi léčivými přípravky vycházejí ze studií provedených s ledipasvirem/sofosbuvirem nebo ledipasvirem a sofosbuvirem jako jednotlivými látkami, nebo se jedná o předpokládané interakce mezi léčivými přípravky, které se mohou u ledipasviru/sofosbuviru vyskytnout. Tato tabulka nezahrnuje všechny interakce.

Tabulka 6: Interakce mezi přípravkem Harvoni a jinými léčivými přípravky

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na koncentrace léčivých přípravků. Průměrné hodnoty (90% interval spolehlivosti) AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Harvoni
LÁTKY SNIŽUJÍCÍ KYSELOST		
		Se stoupající hodnotou pH klesá rozpustnost ledipasviru. Lze očekávat, že léčivé přípravky zvyšující pH v žaludku budou snižovat koncentraci ledipasviru.
<i>Antacida</i>		
např. hydroxid hlinitý nebo hydroxid hořečnatý, uhličitan vápenatý	Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↓ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Zvýšení pH v žaludku)	Mezi podáním antacida a přípravku Harvoni se doporučuje odstup 4 hodin.
<i>Antagonisté H₂-receptoru</i>		
Famotidin (40 mg jedna dávka)/ ledipasvir (90 mg jedna dávka) ^c / sofosbuvir (400 mg jedna dávka) ^{c, d} Famotidin podávaný současně s přípravkem Harvoni ^d Cimetidin ^e Nizatidin ^e Ranitidin ^e	Ledipasvir ↓ C _{max} 0,80 (0,69; 0,93) ↔ AUC 0,89 (0,76; 1,06) Sofosbuvir ↑ C _{max} 1,15 (0,88; 1,50) ↔ AUC 1,11 (1,00; 1,24) GS-331007 ↔ C _{max} 1,06 (0,97; 1,14) ↔ AUC 1,06 (1,02; 1,11) (Zvýšení pH v žaludku)	Antagonisty H ₂ -receptoru lze podávat současně s přípravkem Harvoni nebo postupně v dávce, která nepřekračuje dávky srovnatelné s dávkou famotidinu 40 mg dvakrát denně.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na koncentrace léčivých přípravků. Průměrné hodnoty (90% interval spolehlivosti) AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Harvoni
<p>Famotidin (40 mg jedna dávka)/ ledipasvir (90 mg jedna dávka)^c/ sofosbuvir (400 mg jedna dávka)^{c, d}</p> <p>Famotidin podávaný 12 hodin před přípravkem Harvoni^d</p>	<p>Ledipasvir ↓ C_{max} 0,83 (0,69; 1,00) ↔ AUC 0,98 (0,80; 1,20)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,00 (0,76; 1,32) ↔ AUC 0,95 (0,82; 1,10)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,13 (1,07; 1,20) ↔ AUC 1,06 (1,01; 1,12)</p> <p>(Zvýšení pH v žaludku)</p>	
<i>Inhibitory protonové pumpy</i>		
<p>Omeprazol (20 mg jednou denně)/ ledipasvir (90 mg jedna dávka)^c/ sofosbuvir (400 mg jedna dávka)^c</p> <p>Omeprazol podávaný současně s přípravkem Harvoni</p> <p>Lansoprazol^e Rabeprazol^e Pantoprazol^e Esomeprazol^e</p>	<p>Ledipasvir ↓ C_{max} 0,89 (0,61; 1,30) ↓ AUC 0,96 (0,66; 1,39)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,12 (0,88; 1,42) ↔ AUC 1,00 (0,80; 1,25)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,14 (1,01; 1,29) ↔ AUC 1,03 (0,96; 1,12)</p> <p>(Zvýšení pH v žaludku)</p>	<p>Dávky inhibitoru protonové pumpy srovnatelné s omeprazolem 20 mg lze podávat současně s přípravkem Harvoni. Inhibitory protonové pumpy se nemají užívat před přípravkem Harvoni.</p>
ANTIARYTMIKA		
Amiodaron	Účinek na koncentrace amiodaronu, sofosbuviru a ledipasviru není znám.	<p>Souběžné podávání amiodaronu s režimem obsahujícím sofosbuvir může vest k závažné symptomatice bradykardii.</p> <p>Používejte pouze tehdy, není-li k dispozici jiná alternativa. Při podávání tohoto léčivého přípravku s přípravkem Harvoni se doporučuje pečlivé sledování (viz body 4.4 a 4.8).</p>
Digoxin	<p>Interakce nebyla studována.</p> <p><i>Očekává se:</i> ↑ Digoxin ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p> <p>(Inhibice P-gp)</p>	<p>Současné podávání přípravku Harvoni s digoxinem může zvyšovat koncentraci digoxinu. Při současném podávání přípravku Harvoni a digoxinu je nutná opatrnost a doporučuje se monitorování terapeutických koncentrací digoxinu.</p>
ANTIKOAGULANCIA		
Dabigatran-etexilát	<p>Interakce nebyla studována.</p> <p><i>Očekává se:</i> ↑ Dabigatran ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p> <p>(Inhibice P-gp)</p>	<p>V případech, kdy je dabigatran-etexilát podáván současně s přípravkem Harvoni, se doporučuje klinické monitorování a vyhledávání známek krvácení a anémie. Pacienty se zvýšeným rizikem krvácení následkem expozice dabigatran-etexilátu pomůže identifikovat test krevní srážlivosti.</p>

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na koncentrace léčivých přípravků. Průměrné hodnoty (90% interval spolehlivosti) AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Harvoni
Antagonisté vitamínu K	Interakce nebyly studovány.	Doporučuje se pečlivé monitorování INR u všech antagonistů vitamínu K, a to vzhledem ke změnám jaterní funkce během léčby přípravkem Harvoni.
ANTIKONVULZIVA		
Fenobarbital Fenytoin	Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Indukce P-gp)	Přípravek Harvoni je kontraindikován s fenobarbitalem a fenytoinem (viz bod 4.3).
Karbamazepin	Interakce nebyla studována <i>Očekává se:</i> ↓ Ledipasvir <i>Pozorováno:</i> Sofosbuvir ↓ C _{max} 0,52 (0,43; 0,62) ↓ AUC 0,52 (0,46; 0,59) C _{min} (NA) GS-331007 ↔ C _{max} 1,04 (0,97; 1,11) ↔ AUC 0,99 (0,94; 1,04) C _{min} (NA) (Indukce P-gp)	Přípravek Harvoni je kontraindikován s karbamazepinem (viz bod 4.3).
Oxkarbazepin	Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Indukce P-gp)	Očekává se, že současné podávání přípravku Harvoni s oxkarbazepinem snižuje koncentraci ledipasviru a sofosbuviru a vede ke sníženému terapeutickému účinku přípravku Harvoni. Současné podávání se nedoporučuje (viz bod 4.4).
ANTIMYKOBAKTERIÁLNÍ PŘÍPRAVKY		
Rifampicin (600 mg jednou denně)/ ledipasvir (90 mg jedna dávka) ^d	Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> Rifampicin ↔ C _{max} ↔ AUC ↔ C _{min} <i>Pozorováno:</i> Ledipasvir ↓ C _{max} 0,65 (0,56; 0,76) ↓ AUC 0,41 (0,36; 0,48) (Indukce P-gp)	Přípravek Harvoni je kontraindikován s rifampicinem (viz bod 4.3).

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na koncentrace léčivých přípravků. Průměrné hodnoty (90% interval spolehlivosti) AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Harvoni
Rifampicin (600 mg jednou denně)/ sofosbuvir (400 mg jedna dávka) ^d	<p>Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> Rifampicin ↔ C_{max} ↔ AUC ↔ C_{min}</p> <p><i>Pozorováno:</i> Sofosbuvir ↓ C_{max} 0,23 (0,19; 0,29) ↓ AUC 0,28 (0,24; 0,32)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,23 (1,14; 1,34) ↔ AUC 0,95 (0,88; 1,03)</p> <p>(Indukce P-gp)</p>	
Rifabutin	<p>Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↓ Ledipasvir</p> <p><i>Pozorováno:</i> Sofosbuvir ↓ C_{max} 0,64 (0,53; 0,77) ↓ AUC 0,76 (0,63; 0,91) C_{min} (NA)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 1,15 (1,03; 1,27) ↔ AUC 1,03 (0,95; 1,12) C_{min} (NA)</p> <p>(Indukce P-gp)</p>	Přípravek Harvoni je kontraindikován s rifabutinem (viz bod 4.3).
Rifapentin	<p>Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p> <p>(Indukce P-gp)</p>	Očekává se, že současné podávání přípravku Harvoni s rifapentinem snižuje koncentraci ledipasviru a sofosbuviru a vede ke sníženému terapeutickému účinku přípravku Harvoni. Takové současné podávání se nedoporučuje.
SEDATIVA/HYPNOTIKA		
<p>Midazolam (2,5 mg jedna dávka)/ ledipasvir (90 mg jedna dávka)</p> <p>Ledipasvir (90 mg jednou denně)</p>	<p><i>Pozorováno:</i> Midazolam ↔ C_{max} 1,07 (1,00; 1,14) ↔ AUC 0,99 (0,95; 1,04) (inhibice CYP3A)</p> <p>Midazolam ↔ C_{max} 0,95 (0,87; 1,04) ↔ AUC 0,89 (0,84; 0,95) (indukce CYP3A)</p> <p><i>Očekává se:</i> ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p>	Nevyžaduje se úprava dávkování přípravku Harvoni ani midazolamu.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na koncentrace léčivých přípravků. Průměrné hodnoty (90% interval spolehlivosti) AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Harvoni
ANTIVIROTIKA PROTI HIV: INHIBITORY REVERZNÍ TRANSKRIPTÁZY		
Efavirenz/ emtricitabin/ tenofovir-disoproxil-fumarát (600 mg/ 200 mg/ 300 mg/ jednou denně)/ ledipasvir (90 mg jednou denně) ^{c/} sofosbuvir (400 mg jednou denně) ^{c, d}	<p>Efavirenz ↔ C_{max} 0,87 (0,79; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,84; 0,96) ↔ C_{min} 0,91 (0,83; 0,99)</p> <p>Emtricitabin ↔ C_{max} 1,08 (0,97; 1,21) ↔ AUC 1,05 (0,98; 1,11) ↔ C_{min} 1,04 (0,98; 1,11)</p> <p>Tenofovir ↑ C_{max} 1,79 (1,56; 2,04) ↑ AUC 1,98 (1,77; 2,23) ↑ C_{min} 2,63 (2,32; 2,97)</p> <p>Ledipasvir ↓ C_{max} 0,66 (0,59; 0,75) ↓ AUC 0,66 (0,59; 0,75) ↓ C_{min} 0,66 (0,57; 0,76)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,94 (0,81; 1,10)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 0,86 (0,76; 0,96) ↔ AUC 0,90 (0,83; 0,97) ↔ C_{min} 1,07 (1,02; 1,13)</p>	Nevyžaduje se úprava dávkování přípravku Harvoni ani efavirenzu/ emtricitabinu/ tenofovir-disoproxil-fumarátu.
Emtricitabin/ rilpivirin/ tenofovir-disoproxil-fumarát (200 mg/ 25 mg/ 300 mg jednou denně)/ ledipasvir (90 mg jednou denně) ^{c/} sofosbuvir (400 mg jednou denně) ^{c, d}	<p>Emtricitabin ↔ C_{max} 1,02 (0,98; 1,06) ↔ AUC 1,05 (1,02; 1,08) ↔ C_{min} 1,06 (0,97; 1,15)</p> <p>Rilpivirin ↔ C_{max} 0,97 (0,88; 1,07) ↔ AUC 1,02 (0,94; 1,11) ↔ C_{min} 1,12 (1,03; 1,21)</p> <p>Tenofovir ↔ C_{max} 1,32 (1,25; 1,39) ↑ AUC 1,40 (1,31; 1,50) ↑ C_{min} 1,91 (1,74; 2,10)</p> <p>Ledipasvir ↔ C_{max} 1,01 (0,95; 1,07) ↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15) ↔ C_{min} 1,16 (1,08; 1,25)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,05 (0,93; 1,20) ↔ AUC 1,10 (1,01; 1,21)</p> <p>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)</p>	Nevyžaduje se úprava dávkování přípravku Harvoni ani emtricitabinu/ rilpivirinu/ tenofovir-disoproxil-fumarátu.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na koncentrace léčivých přípravků. Průměrné hodnoty (90% interval spolehlivosti) AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Harvoni
Abakavir/ lamivudin (600 mg/ 300 mg jednou denně)/ ledipasvir (90 mg jednou denně) ^c / sofosbuvir (400 mg jednou denně) ^{c, d}	<p>Abakavir ↔ C_{max} 0,92 (0,87; 0,97) ↔ AUC 0,90 (0,85; 0,94)</p> <p>Lamivudin ↔ C_{max} 0,93 (0,87; 1,00) ↔ AUC 0,94 (0,90; 0,98) ↔ C_{min} 1,12 (1,05; 1,20)</p> <p>Ledipasvir ↔ C_{max} 1,10 (1,01; 1,19) ↔ AUC 1,18 (1,10; 1,28) ↔ C_{min} 1,26 (1,17; 1,36)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,08 (0,85; 1,35) ↔ AUC 1,21 (1,09; 1,35)</p> <p>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)</p>	Nevyžaduje se úprava dávkování přípravku Harvoni ani abakaviru/ lamivudinu.
ANTIVIROTIKA PROTI HIV: INHIBITORY PROTEÁZY HIV		
Atazanavir potencovaný ritonavirem (300 mg/ 100 mg jednou denně)/ ledipasvir (90 mg jednou denně) ^c / sofosbuvir (400 mg jednou denně) ^{c, d}	<p>Atazanavir ↔ C_{max} 1,07 (1,00; 1,15) ↔ AUC 1,33 (1,25; 1,42) ↑ C_{min} 1,75 (1,58; 1,93)</p> <p>Ledipasvir ↑ C_{max} 1,98 (1,78; 2,20) ↑ AUC 2,13 (1,89; 2,40) ↑ C_{min} 2,36 (2,08; 2,67)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C_{max} 0,96 (0,88; 1,05) ↔ AUC 1,08 (1,02; 1,15)</p> <p>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)</p>	<p>Nevyžaduje se úprava dávkování přípravku Harvoni ani atazanaviru (potencovaného ritonavirem).</p> <p>Informace o kombinaci tenofovir/emtricitabin + atazanavir/ritonavir viz níže.</p>

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na koncentrace léčivých přípravků. Průměrné hodnoty (90% interval spolehlivosti) AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Harvoni
<p>Atazanavir potencovaný ritonavirem (300 mg/ 100 mg jednou denně) + emtricitabin/ tenofovir-disoproxil-fumarát (200 mg/ 300 mg jednou denně)/ ledipasvir (90 mg jednou denně)/ sofosbuvir (400 mg jednou denně)^{c, d}</p> <p>Podáváné současně^f</p>	<p>Atazanavir ↔ C_{max} 1,07 (0,99; 1,14) ↔ AUC 1,27 (1,18; 1,37) ↑ C_{min} 1,63 (1,45; 1,84)</p> <p>Ritonavir ↔ C_{max} 0,86 (0,79; 0,93) ↔ AUC 0,97 (0,89; 1,05) ↑ C_{min} 1,45 (1,27; 1,64)</p> <p>Emtricitabin ↔ C_{max} 0,98 (0,94; 1,02) ↔ AUC 1,00 (0,97; 1,04) ↔ C_{min} 1,04 (0,96; 1,12)</p> <p>Tenofovir ↑ C_{max} 1,47 (1,37; 1,58) ↔ AUC 1,35 (1,29; 1,42) ↑ C_{min} 1,47 (1,38; 1,57)</p> <p>Ledipasvir ↑ C_{max} 1,68 (1,54; 1,84) ↑ AUC 1,96 (1,74; 2,21) ↑ C_{min} 2,18 (1,91; 2,50)</p> <p>Sofosbuvir ↔ C_{max} 1,01 (0,88; 1,15) ↔ AUC 1,11 (1,02; 1,21)</p> <p>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)</p>	<p>Při současném podávání s tenofovir-disoproxil-fumarátem užívaným spolu s atazanavirem/ritonavirem přípravek Harvoni zvyšoval koncentraci tenofoviru.</p> <p>Bezpečnost tenofovir-disoproxil-fumarátu při užívání kombinace přípravku Harvoni a přípravku pro optimalizaci farmakokinetiky (např. ritonaviru nebo kobicistatu) nebyla stanovena.</p> <p>Tato kombinace má být užívána opatrně a za častého monitorování funkce ledvin, pokud nejsou k dispozici jiné možnosti (viz bod 4.4).</p> <p>Koncentrace atazanaviru jsou rovněž zvýšeny, s rizikem zvýšení hladin bilirubinu/ikteru. Toto riziko je ještě vyšší, jestliže je ribavirin užíván jako součást léčby infekce HCV.</p>
<p>Darunavir potencovaný ritonavirem (800 mg/ 100 mg jednou denně)/ ledipasvir (90 mg jednou denně)^d</p>	<p>Darunavir ↔ C_{max} 1,02 (0,88; 1,19) ↔ AUC 0,96 (0,84; 1,11) ↔ C_{min} 0,97 (0,86; 1,10)</p> <p>Ledipasvir ↑ C_{max} 1,45 (1,34; 1,56) ↑ AUC 1,39 (1,28; 1,49) ↑ C_{min} 1,39 (1,29; 1,51)</p>	<p>Nevyžaduje se úprava dávkování přípravku Harvoni ani darunaviru (potencovaného ritonavirem).</p> <p>Informace o kombinaci tenofovir/emtricitabin + darunavir/ritonavir viz níže.</p>
<p>Darunavir potencovaný ritonavirem (800 mg/ 100 mg jednou denně)/ sofosbuvir (400 mg jednou denně)</p>	<p>Darunavir ↔ C_{max} 0,97 (0,94; 1,01) ↔ AUC 0,97 (0,94; 1,00) ↔ C_{min} 0,86 (0,78; 0,96)</p> <p>Sofosbuvir ↑ C_{max} 1,45 (1,10; 1,92) ↑ AUC 1,34 (1,12; 1,59)</p> <p>GS-331007 ↔ C_{max} 0,97 (0,90; 1,05) ↔ AUC 1,24 (1,18; 1,30)</p>	

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na koncentrace léčivých přípravků. Průměrné hodnoty (90% interval spolehlivosti) AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Harvoni
<p>Darunavir potencovaný ritonavirem (800 mg/ 100 mg jednou denně) + emtricitabin/ tenofovir-disoproxil-fumarát (200 mg/ 300 mg jednou denně)/ ledipasvir (90 mg jednou denně)^{c/} sofosbuvir (400 mg jednou denně)^{c, d}</p> <p>Podáváné současně^f</p>	<p>Darunavir ↔ C_{max} 1,01 (0,96; 1,06) ↔ AUC 1,04 (0,99; 1,08) ↔ C_{min} 1,08 (0,98; 1,20)</p> <p>Ritonavir ↔ C_{max} 1,17 (1,01; 1,35) ↔ AUC 1,25 (1,15; 1,36) ↑ C_{min} 1,48 (1,34; 1,63)</p> <p>Emtricitabin ↔ C_{max} 1,02 (0,96; 1,08) ↔ AUC 1,04 (1,00; 1,08) ↔ C_{min} 1,03 (0,97; 1,10)</p> <p>Tenofovir ↑ C_{max} 1,64 (1,54; 1,74) ↑ AUC 1,50 (1,42; 1,59) ↑ C_{min} 1,59 (1,49; 1,70)</p> <p>Ledipasvir ↔ C_{max} 1,11 (0,99; 1,24) ↔ AUC 1,12 (1,00; 1,25) ↔ C_{min} 1,17 (1,04; 1,31)</p> <p>Sofosbuvir ↓ C_{max} 0,63 (0,52; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,65; 0,82)</p> <p>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)</p>	<p>Při současném podávání s darunavirem/ritonavirem užívaným spolu s tenofovir-disoproxil-fumarátem přípravek Harvoni zvyšoval koncentraci tenofoviru.</p> <p>Bezpečnost tenofovir-disoproxil-fumarátu při užívání kombinace přípravku Harvoni a přípravku pro optimalizaci farmakokinetiky (např. ritonaviru nebo kobicistatu) nebyla stanovena.</p> <p>Tato kombinace má být užívána opatrně a za častého monitorování funkce ledvin, pokud nejsou k dispozici jiné možnosti (viz bod 4.4).</p>
<p>Lopinavir potencovaný ritonavirem + emtricitabin/ tenofovir-disoproxil-fumarát</p>	<p>Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↑ Lopinavir ↑ Ritonavir</p> <p>↔ Emtricitabin ↑ Tenofovir</p> <p>↑ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p>	<p>Při současném podávání s lopinavirem/ritonavirem užívaným spolu s tenofovir-disoproxil-fumarátem se předpokládá, že přípravek Harvoni zvyšuje koncentraci tenofoviru.</p> <p>Bezpečnost tenofovir-disoproxil-fumarátu při užívání kombinace přípravku Harvoni a přípravku pro optimalizaci farmakokinetiky (např. ritonaviru nebo kobicistatu) nebyla stanovena.</p> <p>Tato kombinace má být užívána opatrně a za častého monitorování funkce ledvin, pokud nejsou k dispozici jiné možnosti (viz bod 4.4).</p>
<p>Tipranavir potencovaný ritonavirem</p>	<p>Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007</p> <p>(Indukce P-gp)</p>	<p>Očekává se, že současné podávání přípravku Harvoni s tipranavirem (potencovaným ritonavirem) snižuje koncentraci ledipasviru a vede ke sníženému terapeutickému účinku přípravku Harvoni. Současné podávání se nedoporučuje.</p>

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na koncentrace léčivých přípravků. Průměrné hodnoty (90% interval spolehlivosti) AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Harvoni
ANTIVIROTIKA PROTI HIV: INHIBITORY INTEGRAZY		
Raltegravir (400 mg dvakrát denně)/ ledipasvir (90 mg jednou denně) ^d	Raltegravir ↓ C _{max} 0,82 (0,66; 1,02) ↔ AUC 0,85 (0,70; 1,02) ↑ C _{min} 1,15 (0,90; 1,46) Ledipasvir ↔ C _{max} 0,92 (0,85; 1,00) ↔ AUC 0,91 (0,84; 1,00) ↔ C _{min} 0,89 (0,81; 0,98)	Nevyžaduje se úprava dávkování přípravku Harvoni ani raltegraviru.
Raltegravir (400 mg dvakrát denně)/ sofosbuvir (400 mg jednou denně) ^d	Raltegravir ↓ C _{max} 0,57 (0,44; 0,75) ↓ AUC 0,73 (0,59; 0,91) ↔ C _{min} 0,95 (0,81; 1,12) Sofosbuvir ↔ 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)	
Elvitegravir/ kobicistat/ emtricitabin/ tenofovir-disoproxil-fumarát (150 mg/ 150 mg/ 200 mg/ 300 mg jednou denně)/ ledipasvir (90 mg jednou denně) ^e / sofosbuvir (400 mg jednou denně) ^e	Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↔ Emtricitabin ↑ Tenofovir <i>Pozorováno:</i> Elvitegravir ↔ C _{max} 0,88 (0,82; 0,95) ↔ AUC 1,02 (0,95; 1,09) ↑ C _{min} 1,36 (1,23; 1,49) Kobicistat ↔ C _{max} 1,25 (1,18; 1,32) ↑ AUC 1,59 (1,49; 1,70) ↑ C _{min} 4,25 (3,47; 5,22) Ledipasvir ↑ C _{max} 1,63 (1,51; 1,75) ↑ AUC 1,78 (1,64; 1,94) ↑ C _{min} 1,91 (1,76; 2,08) Sofosbuvir ↑ 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)	Očekává se, že při současném podávání s elvitegravirem/ kobicistatem/ emtricitabinem/ tenofovir-disoproxil-fumarátem přípravek Harvoni zvyšuje koncentraci tenofoviru. Bezpečnost tenofovir-disoproxil-fumarátu při užívání kombinace přípravku Harvoni a přípravku pro optimalizaci farmakokinetiky (např. ritonaviru nebo kobicistatu) nebyla stanovena. Tato kombinace má být užívána opatrně a za častého monitorování funkce ledvin, pokud nejsou k dispozici jiné možnosti (viz bod 4.4).

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na koncentrace léčivých přípravků. Průměrné hodnoty (90% interval spolehlivosti) AUC, C_{max}, C_{min}^{a,b}	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Harvoni
Dolutegravir	Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↔ Dolutegravir ↔ Ledipasvir ↔ Sofosbuvir ↔ GS-331007	Nevyžaduje se úprava dávkování.
ROSTLINNÉ PŘÍPRAVKY		
Třezalka tečkovaná	Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↓ Ledipasvir ↓ Sofosbuvir ↔ GS-331007 (Indukce P-gp)	Přípravek Harvoni je kontraindikován s přípravky obsahujícími třezalku (viz bod 4.3).
INHIBITORY HMG-CoA REDUKTÁZY		
Rosuvastatin ^g	↑ Rosuvastatin (Inhibice lékových transportérů OATP a BCRP)	Současné podávání přípravku Harvoni s rosuvastatinem může významně zvyšovat koncentraci rosuvastatinu (několikanásobné zvýšení AUC), což je spojeno se zvýšeným rizikem myopatie, včetně rhabdomyolýzy. Současné podávání přípravku Harvoni s rosuvastatinem je kontraindikováno (viz bod 4.3).
Pravastatin ^g	↑ Pravastatin	Současné podávání přípravku Harvoni s pravastatinem může významně zvyšovat koncentraci pravastatinu, což je spojeno se zvýšeným rizikem myopatie. Doporučuje se provádění klinických a biochemických kontrol u těchto pacientů a může být potřebná úprava dávkování (viz bod 4.4).
Jiné statiny	<i>Očekává se:</i> ↑ Statiny	Nelze vyloučit interakce s jinými inhibitory HMG-CoA reductázy. Při současném podávání s přípravkem Harvoni je třeba zvážit snížení dávky statinů a pečlivě monitorovat nežádoucí účinky statinů (viz bod 4.4).
NARKOTICKÁ ANALGETIKA		
Methadon	Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↔ Ledipasvir	Nevyžaduje se úprava dávkování přípravku Harvoni ani methadonu.

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na koncentrace léčivých přípravků. Průměrné hodnoty (90% interval spolehlivosti) AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Harvoni
Methadon (Udržovací terapie methadonem [30 až 130 mg/denně]) / sofosbuvir (400 mg jednou denně) ^d	R-methadon ↔ C _{max} 0,99 (0,85; 1,16) ↔ AUC 1,01 (0,85; 1,21) ↔ C _{min} 0,94 (0,77; 1,14) S-methadon ↔ C _{max} 0,95 (0,79; 1,13) ↔ AUC 0,95 (0,77; 1,17) ↔ C _{min} 0,95 (0,74; 1,22) Sofosbuvir ↓ 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)	
IMUNOSUPRESIVA		
Cyklosporin ^e	Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↑ Ledipasvir ↔ Cyklosporin	Při zahájení současného podávání přípravku Harvoni a cyklosporinu se nevyžaduje úprava dávkování. Později je však nutné pečlivé monitorování a může být potřebná případná úprava dávky cyklosporinu.
Cyklosporin (600 mg jedna dávka)/ sofosbuvir (400 mg jedna dávka) ^h	Cyklosporin ↔ C _{max} 1,06 (0,94; 1,18) ↔ AUC 0,98 (0,85; 1,14) Sofosbuvir ↑ 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)	
Takrolimus	Interakce nebyla studována. <i>Očekává se:</i> ↔ Ledipasvir	Při zahájení současného podávání přípravku Harvoni a takrolimu se nevyžaduje úprava dávkování. Později je však nutné pečlivé monitorování a může být nutná případná úprava dávky takrolimu.
Takrolimus (5 mg jedna dávka)/ sofosbuvir (400 mg jedna dávka) ^h	Takrolimus ↓ C _{max} 0,73 (0,59; 0,90) ↑ AUC 1,09 (0,84; 1,40) Sofosbuvir ↓ 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)	

Léčivý přípravek podle terapeutické oblasti	Účinky na koncentrace léčivých přípravků. Průměrné hodnoty (90% interval spolehlivosti) AUC, C _{max} , C _{min} ^{a,b}	Doporučení týkající se současného podávání s přípravkem Harvoni
PERORÁLNÍ ANTIKONCEPCE		
Norgestimát/ ethinylestradiol (norgestimát 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ ethinylestradiol 0,025 mg)/ ledipasvir (90 mg jednou denně) ^d	Norelgestromin ↔ C _{max} 1,02 (0,89; 1,16) ↔ AUC 1,03 (0,90; 1,18) ↔ C _{min} 1,09 (0,91; 1,31) Norgestrel ↔ C _{max} 1,03 (0,87; 1,23) ↔ AUC 0,99 (0,82; 1,20) ↔ C _{min} 1,00 (0,81; 1,23) Ethinylestradiol ↑ C _{max} 1,40 (1,18; 1,66) ↔ AUC 1,20 (1,04; 1,39) ↔ C _{min} 0,98 (0,79; 1,22)	Nevyžaduje se úprava dávkování perorální antikoncepce.
Norgestimát/ ethinylestradiol (norgestimát 0,180 mg/ 0,215 mg/ 0,25 mg/ ethinylestradiol 0,025 mg)/ sofosbuvir (400 mg jednou denně) ^d	Norelgestromin ↔ C _{max} 1,07 (0,94; 1,22) ↔ AUC 1,06 (0,92; 1,21) ↔ C _{min} 1,07 (0,89; 1,28) Norgestrel ↔ C _{max} 1,18 (0,99; 1,41) ↑ AUC 1,19 (0,98; 1,45) ↑ C _{min} 1,23 (1,00; 1,51) Ethinylestradiol ↔ C _{max} 1,15 (0,97; 1,36) ↔ AUC 1,09 (0,94; 1,26) ↔ C _{min} 0,99 (0,80; 1,23)	

- Průměrný poměr (90% CI) farmakokinetických parametrů ve studii současně podávaných léčivých přípravků samostatně nebo v kombinaci. Žádný účinek = 1,00.
- Všechny studie interakcí jsou prováděny u zdravých dobrovolníků.
- Podáván jako přípravek Harvoni.
- Nepřítomnost farmakokinetických interakcí, hranice 70-143 %.
- Léky, které patří do třídy, kde lze předvídat podobné interakce.
- Postupné podávání (s odstupem 12 hodin) atazanaviru/ritonaviru + emtricitabinu/tenofovir-disoproxil-fumarátu nebo darunaviru/ritonaviru + emtricitabinu/tenofovir-disoproxil-fumarátu a přípravku Harvoni vedlo k podobným výsledkům.
- Tato studie byla prováděna při současném podávání dalších dvou antivirotik s přímým účinkem.
- Hranice bioekvivalence/ekvivalence 80-125 %.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

Při užívání přípravku Harvoni v kombinaci s ribavirinem je třeba důsledně dbát na to, aby se zabránilo otěhotnění pacientek a partnerek mužských pacientů. U všech druhů zvířat vystavených účinkům ribavirinu byly prokázány významné teratogenní účinky a/nebo účinky způsobující úmrtí embrya. Ženy ve fertilním věku nebo jejich partneři musí během léčby a určitou dobu po ukončení léčby užívat účinnou formu antikoncepce, jak je doporučováno v souhrnu údajů o přípravku pro ribavirin. Další informace najdete v souhrnu údajů o přípravku pro ribavirin.

Těhotenství

Údaje o podávání ledipasviru, sofosbuviru nebo přípravku Harvoni těhotným ženám jsou omezené (méně než 300 ukončených těhotenství) nebo nejsou k dispozici.

Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé škodlivé účinky. U potkanů a králíků nebyly po ledipasviru nebo sofosbuviru pozorovány žádné významné účinky na vývoj plodu. Nebylo však možné plně odhadnout hranice expozice dosažené pro sofosbuvir u potkanů v porovnání s expozicí u člověka při doporučené klinické dávce (viz bod 5.3).

Podávání přípravku Harvoni v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se ledipasvir nebo sofosbuvir a jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka.

Dostupné farmakokinetické údaje u zvířat prokázaly vylučování ledipasviru a metabolitů sofosbuviru do mléka (viz bod 5.3).

Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit. Přípravek Harvoni se proto během kojení nemá podávat.

Fertilita

Nejsou k dispozici žádné údaje o účinku přípravku Harvoni na lidskou fertilitu. Studie na zvířatech nenaznačují škodlivé účinky ledipasviru nebo sofosbuviru na fertilitu.

Pokud je však současně s přípravkem Harvoni podáván ribavirin, platí kontraindikace ohledně užívání ribavirinu v těhotenství a během kojení (viz též souhrn údajů o přípravku pro ribavirin).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Harvoni (podávaný samostatně nebo v kombinaci s ribavirinem) nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienty je však třeba upozornit, že u pacientů léčených ledipasvirem/sofosbuvirem se ve srovnání s placebem častěji vyskytovala únava.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí profilu bezpečnosti u dospělých pacientů

Hodnocení bezpečnosti přípravku Harvoni bylo především založeno na souhrnných údajích z klinických studií fáze 3 bez kontrolní skupiny u 1 952 pacientů, kteří užívali přípravek Harvoni po dobu 8, 12 nebo 24 týdnů (včetně 872 pacientů, kteří užívali přípravek Harvoni v kombinaci s ribavirinem).

Podíl pacientů, kteří natrvalo vysadili léčbu vzhledem k nežádoucím příhodám, byl 0 %, < 1 %, resp. 1 % u pacientů užívajících ledipasvir/sofosbuvir po dobu 8, 12, resp. 24 týdnů; a < 1 %, 0 %, resp. 2 % u pacientů užívajících kombinovanou léčbu ledipasvirem/sofosbuvirem + ribavirinem po dobu 8, 12, resp. 24 týdnů.

V klinických studiích byly únava a bolest hlavy častější u pacientů léčených ledipasvirem/sofosbuvirem než při léčbě placebem. Když byl ledipasvir/sofosbuvir studován v kombinaci s ribavirinem, byly nejčastější nežádoucí účinky kombinované léčby ledipasvirem/sofosbuvirem + ribavirinem konzistentní se známým profilem bezpečnosti léčby ribavirinem, bez zvýšení frekvence nebo závažnosti očekávaných nežádoucích účinků.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Následující nežádoucí účinky byly identifikovány pro přípravek Harvoni (tabulka 7). Nežádoucí účinky jsou seřazeny níže podle tříd orgánových systémů a frekvence. Frekvence jsou definovány následujícím způsobem: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) nebo velmi vzácné ($< 1/10\,000$).

Tabulka 7: Nežádoucí účinky identifikované při léčbě přípravkem Harvoni

Frekvence	Nežádoucí účinek
<i>Poruchy nervového systému:</i>	
Velmi časté	bolest hlavy
<i>Poruchy kůže a podkožní tkáně:</i>	
Časté	vyrážka
Není známo	angioedém
<i>Celkové poruchy:</i>	
Velmi časté	únava

Dospělí pacienti s dekompenzovanou cirhózou a/nebo pacienti čekající na transplantaci jater nebo po transplantaci jater

Bezpečnostní profil kombinované 12 nebo 24týdenní léčby ledipasvirem/sofosbuvirem s ribavirinem u dospělých pacientů s dekompenzovaným jaterním onemocněním a/nebo u pacientů po transplantaci jater byl hodnocen ve dvou otevřených studiích (SOLAR-1 a SOLAR-2). U pacientů s dekompenzovanou cirhózou a/nebo u pacientů po transplantaci jater, kteří dostávali kombinovanou léčbu ledipasvirem/sofosbuvirem s ribavirinem, nebyly detekovány žádné nové nežádoucí účinky. Ačkoli se v této studii vyskytovaly nežádoucí příhody, včetně závažných nežádoucích příhod, častěji v porovnání se studiemi, které vyloučily dekompenzované pacienty a/nebo pacienty po transplantaci jater, byly pozorované nežádoucí příhody ty, které byly očekávány jako klinický následek pokročilého onemocnění jater a/nebo transplantace nebo byly konzistentní se známým profilem bezpečnosti léčby ribavirinem (viz bod 5.1 pro podrobnosti o této studii).

Během léčby se vyskytlo u 39 % pacientů léčených kombinovanou léčbou ledipasvirem/sofosbuvirem s ribavirinem snížení koncentrace hemoglobinu na < 10 g/dl a u 13 % pacientů snížení na $< 8,5$ g/dl. Podávání ribavirinu bylo přerušeno u 15 % pacientů.

U 7 % příjemců transplantátu došlo ke změně jejich imunosupresivních látek.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Kombinace ledipasvir/sofosbuvir byla podávána po dobu 12 týdnů 18 pacientům s genotypem 1 CHC a s těžkou poruchou funkce ledvin v otevřené studii (studie 0154). V tomto omezeném souboru klinických údajů o bezpečnosti nebyl výskyt nežádoucích účinků oproti výskytu očekávanému u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin zřetelně zvýšený.

Bezpečnost přípravku Harvoni byla hodnocena ve 12týdenní nekontrolované studii u 95 pacientů s ESRD vyžadujícím dialýzu (studie 4063). V tomto uspořádání je expozice metabolitu sofosbuviru GS-331007 20krát zvýšená a překračuje hladiny, u nichž byly v preklinických studiích pozorovány nežádoucí účinky. V tomto omezeném souboru klinických údajů o bezpečnosti nebyl výskyt nežádoucích účinků ani úmrtí oproti výskytu očekávanému u pacientů s ESRD zřetelně zvýšený.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Harvoni u pediatrických pacientů ve věku od 3 let jsou založeny na údajích z otevřené klinické studie (studie 1116) fáze 2, do které bylo zařazeno 226 pacientů, kteří byli léčeni ledipasvirem/sofosbuvirem po dobu 12 nebo 24 týdnů nebo ledipasvirem/sofosbuvirem plus ribavirinem po dobu 24 týdnů. Pozorované nežádoucí účinky byly konzistentní s nežádoucími účinky pozorovanými v klinických studiích ledipasviru/sofosbuviru u dospělých (viz tabulka 7).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Srdeční arytmie

Při užívání přípravku Harvoni s amiodaronem a/nebo dalšími léčivými snižujícími tepovou frekvenci byly pozorovány případy závažné bradykardie a srdeční blokády (viz body 4.4 a 4.5).

Poruchy kůže

Frekvence není známa: Stevensův-Johnsonův syndrom

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**.

4.9 Předávkování

Nejvyšší zdokumentované dávky ledipasviru a sofosbuviru byly 120 mg dvakrát denně po dobu 10 dnů a jednorázová dávka obsahující 1 200 mg. V těchto studiích se zdravými dobrovolníky nebyly při těchto dávkách pozorovány žádné neobvyklé nežádoucí účinky a frekvence a závažnost nežádoucích účinků byla podobná jako ve skupinách užívajících placebo. Účinky vyšších dávek nejsou známy.

Na předávkování přípravkem Harvoni neexistuje žádné specifické antidotum. Jestliže dojde k předávkování, pacient musí být sledován, zda nevykazuje známky toxicity. Léčba předávkování přípravkem Harvoni zahrnuje obecná podpurná opatření, včetně monitorování životních funkcí a sledování klinického stavu pacienta. Je nepravděpodobné, že by hemodialýza odstranila významné množství ledipasviru, protože ledipasvir se vysoce váže na proteiny plazmy. Hemodialýzou lze účinně odstranit převládající metabolit sofosbuviru v oběhu, GS-331007, při extrakčním poměru 53 %.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Přímě působící antivirotika, ATC kód: J05AP51

Mechanismus účinku

Ledipasvir je inhibitor HCV zasahující protein HCV NS5A, který je nezbytný pro replikaci RNA a sestavení virionů HCV. Biochemické ověření inhibice NS5A ledipasvirem není v současné době možné, protože NS5A nemá enzymatickou funkci. Studie rezistence *in vitro* a zkřížené rezistence ukazují, že ledipasvir zasahuje mechanismus účinku NS5A.

Sofosbuvir je inhibitor RNA polymerázy NS5B HCV všech genotypů závislé na RNA, která je nezbytná pro replikaci viru. Sofosbuvir je nukleotidový prekurzor, který je intracelulárně metabolizován na farmakologicky účinný analog uridintrifosfát (GS-461203), který může být inkorporován do HCV RNA polymerázou NS5B a účinkuje jako ukončovací sekvence (terminátor) řetězce. GS-461203 (aktivní metabolit sofosbuviru) není ani inhibitorem lidské DNA ani RNA polymerázy ani inhibitorem mitochondriální RNA polymerázy.

Antivirová aktivita

Hodnoty účinné koncentrace (EC₅₀) ledipasviru a sofosbuviru proti replikonům o úplné délce nebo chimérickým replikonům kódujícím sekvence NS5A a NS5B z klinických izolátů jsou podrobně

uvedeny v tabulce 8. Přítomnost 40 % lidského séra neměla žádný vliv na aktivitu sofosbuviru proti HCV, avšak snižovala aktivitu ledipasviru proti HCV 12krát ve srovnání s replikony HCV genotypu 1a.

Tabulka 8: Aktivita ledipasviru a sofosbuviru proti chimérickým replikonům

Genotyp replikonů	Aktivita ledipasviru (EC ₅₀ , nM)		Aktivita sofosbuviru (EC ₅₀ , nM)	
	Stabilní replikony	Přechodné replikony NS5A Medián (rozsah) ^a	Stabilní replikony	Přechodné replikony NS5B Medián (rozsah) ^a
Genotyp 1a	0,031	0,018 (0,009-0,085)	40	62 (29-128)
Genotyp 1b	0,004	0,006 (0,004-0,007)	110	102 (45-170)
Genotyp 2a	21-249	-	50	29 (14-81)
Genotyp 2b	16-530 ^b	-	15 ^b	-
Genotyp 3a	168	-	50	81 (24-181)
Genotyp 4a	0,39	-	40	-
Genotyp 4d	0,60	-	-	-
Genotyp 5a	0,15 ^b	-	15 ^b	-
Genotyp 6a	1,1 ^b	-	14 ^b	-
Genotyp 6e	264 ^b	-	-	-

a. Přechodné replikony kódující NS5A nebo NS5B z klinických izolátů.

b. Chimérické replikony kódující geny NS5A z genotypů 2b, 5a, 6a a 6e byly použity pro testování ledipasviru, zatímco chimérické replikony kódující geny NS5B z genotypů 2b, 5a nebo 6a byly použity pro testování sofosbuviru.

Rezistence

V buněčné kultuře

V buněčné kultuře s genotypy 1a a 1b byly selektovány replikony HCV se sníženou citlivostí na ledipasvir. Snížená citlivost na ledipasvir byla spojená s primární substitucí NS5A v polymeráze Y93H u obou genotypů 1a a 1b. Navíc u replikonů genotypu 1a vznikla substituce Q30E. Při cílené bodové mutagenézi NS5A RAVs bylo zjištěno, že substituce kódující násobnou změnu v řádu > 100 a ≤ 1 000 citlivosti na ledipasvir jsou substituce Q30H/R, L31I/M/V, P32L a Y93T u genotypu 1a a substituce P58D a Y93S u genotypu 1b; substituce kódující násobnou změnu v řádu > 1 000 jsou substituce M28A/G, Q30E/G/K, H58D, Y93C/H/N/S u genotypu 1a a substituce A92K a Y93H u genotypu 1b.

V buněčné kultuře s více genotypy zahrnujícími 1b, 2a, 2b, 3a, 4a, 5a a 6a byly selektovány replikony HCV se sníženou citlivostí na sofosbuvir. Snížená citlivost na sofosbuvir byla spojená s primární substitucí S282T v polymeráze NS5B u všech genotypů testovaných replikonů. Cílená bodová substituční mutagenéze S282T v replikonech 8 genotypů vedla ke 2 až 18 násobnému snížení citlivosti na sofosbuvir a k snížení kapacity replikace viru o 89 až 99 % ve srovnání s odpovídajícím divokým typem.

V klinických studiích – dospělí pacienti – genotyp 1

V souhrnné analýze pacientů, kteří dostávali ledipasvir/sofosbuvir ve studiích fáze 3 (ION-3, ION-1 a ION-2), bylo 37 pacientů (29 s genotypem 1a a 8 s genotypem 1b) vhodných k provedení analýzy rezistence vzhledem k virologickému selhání nebo předčasnému ukončení užívání studovaného přípravku a hladin HCV RNA > 1 000 IU/ml. Sekvence NS5A a NS5B po zahájení studie s rozsáhlými sekvenčními údaji z hlubokého sekvenování (*cutoff* testu 1 %) byly dostupné pro 37/37, resp. 36/37 z těchto pacientů.

Variety NS5A spojené s rezistencí (*resistance-associated variants*, RAVs) byly zjištěny v izolátech získaných později než po zahájení studie 29/37 pacientů (22/29 genotypu 1a a 7/8 genotypu 1b), kteří nedosáhli trvalé virologické odpovědi (*Sustained Virologic Response*, SVR). Z 29 pacientů s genotypem 1a, kteří se kvalifikovali pro testování rezistence, byla při selhání u 22/29 (76 %) pacientů přítomna jedna nebo více RAV NS5A na pozicích K24, M28, Q30, L31, S38 a Y93, přičemž u zbývajících 7/29 pacientů nebyla při selhání zjištěna žádná RAV NS5A. Nejčastějšími variantami byly Q30R, Y93H a L31M. Z 8 pacientů s genotypem 1b, kteří se kvalifikovali pro testování rezistence, byla při selhání u 7/8 (88 %) přítomna jedna nebo více RAV NS5A na pozicích L31 a Y93,

příčemž u 1/8 pacientů při selhání nebyla přítomna žádná RAV NS5A. Nejčastější variantou byla Y93H. Z 8 pacientů, u nichž nebyla přítomna žádná RAV NS5A při selhání, užívalo 7 pacientů 8týdenní léčbu (n = 3 ledipasvir/sofosbuvir; n = 4 ledipasvir/sofosbuvir+ribavirin) a 1 pacient užíval ledipasvir/sofosbuvir po dobu 12 týdnů. Při analýzách fenotypů izolátů získaných později než po zahájení studie od pacientů, u nichž byly přítomny RAVs NS5A při selhání, byla prokázána 20 až > 243násobně (nejvyšší testovaná dávka) snížená citlivost na ledipasvir. Cílená bodová substituční mutagenese substituce Y93H u genotypu 1a a 1b i substituce Q30R a L31M u genotypu 1a vedly k většímu snížení citlivosti na ledipasvir (544násobná až 1 677násobná změna EC₅₀).

U pacientů po transplantaci s kompenzovaným jaterním onemocněním, nebo u pacientů s dekompenzovaným jaterním onemocněním buď před nebo po transplantaci (studie SOLAR-1 a SOLAR-2) byl relaps spojen s detekcí jedné nebo více následujících NS5ARAVs: K24R, M28T, Q30R/H/K, L31V, H58D a Y93H/C u 12/14 pacientů s genotypem 1a a L31M, Y93H/N u 6/6 pacientů s genotypem 1b.

Substituce E237G v NS5B byla zjištěna u 3 pacientů (1 s genotypem 1b a 2 s genotypem 1a) ve studiích fáze 3 (ION-3, ION-1 a ION-2) a u 3 pacientů s infekcí genotypem 1a ve studiích SOLAR-1 a SOLAR-2 v době relapsu. Substituce E237G vykazovala 1,3násobné snížení citlivosti na sofosbuvir v testu replikonů genotypu 1a. Klinický význam této substituce není v současnosti znám.

Substituce S282T v sekvenci NS5B spojená s rezistencí na sofosbuvir nebyla zjištěna v žádném z izolátů pořízených při virologickém selhání ve studiích fáze 3. Byla však zjištěna substituce S282T v NS5B v kombinaci se substitucemi v L31M, Y93H a Q30L v sekvenci NS5A u jednoho pacienta při selhání po 8 týdnech léčby ledipasvirem/sofosbuvirem ve studii fáze 2 (LONESTAR). Tento pacient byl poté znovu léčen ledipasvir/sofosbuvir+ ribavirinem po dobu 24 týdnů a po opakované léčbě dosáhl SVR.

Ve studii SIRIUS (viz níže „Klinická účinnost a bezpečnost“) došlo k relapsu u 5 pacientů s infekcí genotypu 1 po léčbě ledipasvirem/sofosbuvirem s ribavirinem nebo bez něho. NS5A RAVs byly pozorovány při relapsu u 5/5 pacientů (pro genotyp 1a: Q30R/H + L31M/V [n = 1] a Q30R [n = 1]; pro genotyp 1b: Y93H [n = 3]).

V klinických studiích – dospělí pacienti – genotyp 2, 3, 4, 5 a 6

NS5A RAVs: U žádného pacienta infikovaného genotypem 2 nedošlo v klinické studii k relapsu, a proto nejsou k dispozici žádné údaje ohledně NS5A RAVs v době virologického selhání.

U pacientů s virologickým selháním infikovaných genotypem 3 nebyl v době selhání obvykle zjištěn vývoj NS5A RAVs (včetně zvýšení RAVs přítomných ve výchozím stavu) (n=17).

U infekce genotypem 4, 5 a 6 byl hodnocen pouze malý počet pacientů (celkem 5 pacientů se selháním). Substituce Y93C v NS5A se objevila u 1 pacienta s HCV (genotyp 4), zatímco NS5A RAVs přítomné při výchozím stavu byly pozorovány v době selhání u všech pacientů. Ve studii SOLAR-2 se u jednoho pacienta s genotypem 4d v době relapsu objevila substituce E237G v NS5B. Klinický význam této substituce není v současnosti znám.

NS5B RAVs: Substituce S282T v NS5B se objevila u 1/17 selhání u HCV genotypu 3 a u 1/3, 1/1 a 1/1 selhání u HCV genotypu 4, 5 a 6, v uvedeném pořadí.

Účinky přítomnosti variant HCV spojených s rezistencí ve výchozím stavu na výsledek léčby

Dospělí pacienti – genotyp 1

Byly provedeny analýzy zjišťující souvislost mezi přítomností RAVs NS5A ve výchozím stavu a výsledkem léčby. Při souhrnné analýze údajů ze studií fáze 3 mělo 16 % pacientů ve výchozím stavu RAVs NS5A identifikované sekvenováním populací nebo rozsáhlým sekvenováním bez ohledu na podtyp. Výchozí stav NS5A RAVs byl nadměrně zastoupen u pacientů, u nichž došlo k relapsu ve studiích fáze 3 (viz bod „Klinická účinnost a bezpečnost“).

Po 12 týdnech léčby ledipasvirem/sofosbuvirem (bez ribavirinu) v ramenu 1 dříve léčených pacientů (ve studii ION-2) 4/4 pacientů s výchozím stavem NS5A RAVs kódujících násobnou změnu pro ledipasvir v řádu ≤ 100 dosáhlo SVR. Ve stejném léčebném ramenu u pacientů s výchozím stavem NS5A RAVs kódujících násobnou změnu v řádu > 100 došlo k relapsu u 4/13 (31 %) pacientů ve srovnání s 3/95 (3 %) u pacientů bez RAVs ve výchozím stavu nebo s RAVs kódujícími násobnou změnu v řádu ≤ 100 .

Po 12 týdnech kombinované léčby ledipasvirem/sofosbuvirem s ribavirinem u dříve léčených pacientů s kompenzovanou cirhózou (SIRIUS, n = 77) dosáhlo SVR12 8/8 pacientů s výchozím stavem NS5A RAVs kódujících >100 násobně sníženou citlivost na ledipasvir.

U pacientů po transplantaci s kompenzovaným jaterním onemocněním (studie SOLAR-1 a SOLAR-2) a s přítomností NS5A RAVs ve výchozím stavu (n = 23) nedošlo po 12 týdnech léčby ledipasvirem/sofosbuvirem + ribavirinem k žádnému relapsu. U pacientů s dekompenzovaným onemocněním jater (před a po transplantaci) a s přítomností NS5A RAVs kódujících > 100 násobnou rezistencí došlo u 4/16 pacientů (25 %) k relapsu po 12 týdnech léčby ledipasvirem/sofosbuvirem + ribavirinem, ve srovnání se 7/120 (6 %) relapsy u pacientů bez přítomnosti jakýchkoli NS5A RAVs nebo s RAVs kódujícími ≤ 100 násobnou změnu ve výchozím stavu.

Skupina s RAVs NS5A vyznačující se > 100 násobnou změnou byla zjištěna mezi pacienty se substitucemi v genotypu 1a (M28A, Q30H/R/E, L31M/V/I, H58D, Y93H/N/C) nebo v genotypu 1b (Y93H). Podíl takových NS5A RAVs ve výchozím stavu, pozorovaný při hlubokém sekvenování, byl různý, od velmi nízkého (*cutoff* testu = 1 %) po velmi vysoký (největší část populace vzorků plazmy).

Substituce S282T spojená s rezistencí na sofosbuvir nebyla zjištěna ve výchozí sekvenci NS5B u žádného pacienta ve studiích fáze 3 při sekvenování populací ani při hlubokém sekvenování. SVR bylo dosaženo u 24 pacientů (n = 20 u L159F+C316N; n = 1 u L159F; a n = 3 u N142T), u nichž byly ve výchozím stavu přítomny varianty spojené s rezistencí na nukleosidové inhibitory NS5B.

Dospělí pacienti - genotyp 2, 3, 4, 5 a 6

V důsledku omezeného rozsahu studií nebyl vliv výchozího stavu NS5A RAVs na výsledek léčby u pacientů s CHC genotypu 2, 3, 4, 5 a 6 plně hodnocen. Nebyly pozorovány žádné významné rozdíly ve výsledcích podle přítomnosti nebo nepřítomnosti výchozích NS5A RAVs.

Pediatričtí pacienti

Přítomnost NS5A a/nebo NS5B RAV před léčbou neměla vliv na výsledek léčby, protože všechny subjekty s RAV před léčbou dosáhly SVR12 a SVR24. Jeden 8letý subjekt infikovaný HCV genotypu 1a, který nedosáhl SVR12, neměl RAV inhibitorů nukleosidů NS5A nebo NS5B ve výchozím stavu a měl při relapsu emergentní NS5A RAV Y93H.

Zkřížená rezistence

Ledipasvir byl plně aktivní proti substituci S282T v NS5B spojené s rezistencí na sofosbuvir, přičemž si všechny substituce v NS5A spojené s rezistencí na ledipasvir zachovaly plnou citlivost na sofosbuvir. Sofosbuvir a ledipasvir byly plně aktivní proti substitucím spojeným s rezistencí na jiné antivirové přípravky s přímým účinkem, které mají jiný mechanismus účinku, jako jsou například nenukleosidové inhibitory NS5B a inhibitory proteázy NS3. Substituce v NS5A vedoucí k rezistenci na ledipasvir mohou snižovat antivirovou aktivitu jiných inhibitorů NS5A.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost ledipasviru [LDV]/sofosbuviru [SOF] byla hodnocena ve třech otevřených studiích fáze 3, z nichž byly dostupné údaje o celkovém počtu 1 950 pacientů s CHC genotypu 1. Tyto tři studie fáze 3 zahrnovaly jednu studii provedenou u dosud neléčených pacientů bez cirhózy (ION-3); jednu studii provedenou u dosud neléčených pacientů s cirhózou i bez cirhózy (ION-1); a jednu studii provedenou u pacientů s cirhózou i bez cirhózy, u nichž selhala předchozí léčba některým režimem založeným na

interferonu, včetně režimů zahrnujících inhibitor proteázy HCV (ION-2). Pacienti v těchto studiích měli kompenzované jaterní onemocnění. Všechny tři studie fáze 3 hodnotily účinnost ledipasviru/sofosbuviru s ribavirinem nebo bez něho.

Délka léčby byla v každé studii pevně stanovena. Hodnoty HCV RNA v séru byly během klinických studií měřeny pomocí testu COBAS TaqMan HCV (verze 2.0) určeného k použití se systémem High Pure System. Dolní limit kvantifikace testu (*Lower Limit of Quantification*, LLOQ) byl 25 IU/ml. Trvalá virologická odpověď (*Sustained Virologic Response*, SVR) byla ve všech studiích primárním cílovým parametrem pro stanovení míry vyléčení infekce HCV a byla definována jako hladina HCV RNA nižší než LLOQ 12 týdnů po ukončení léčby.

Dosud neléčení dospělí pacienti bez cirhózy – ION-3 (studie 0108) – Genotype 1

ION-3 hodnotila 8 týdnů léčby ledipasvirem/sofosbuvirem v kombinaci s ribavirinem nebo bez něho a 12 týdnů léčby ledipasvirem/sofosbuvirem u dosud neléčených pacientů bez cirhózy s CHC genotypu 1. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1:1 do jedné ze tří léčebných skupin a stratifikováni podle genotypu HCV (1a *oproti* 1b).

Tabulka 9: Demografické údaje a výchozí charakteristiky ve studii ION-3

Rozložení pacientů	LDV/SOF 8 týdnů (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 týdnů (n = 216)	LDV/SOF 12 týdnů (n = 216)	CELKEM (n = 647)
Věk (roky): medián (rozsah)	53 (22-75)	51 (21-71)	53 (20-71)	52 (20-75)
Mužské pohlaví	60 % (130)	54 % (117)	59 % (128)	58 % (375)
Etnikum: Černochoch/Afroameričan	21 % (45)	17 % (36)	19 % (42)	19 % (123)
Běloch	76 % (164)	81 % (176)	77 % (167)	78 % (507)
Genotyp 1a	80 % (171)	80 % (172)	80 % (172)	80 % (515) ^a
Genotyp 1b	26 % (56)	28 % (60)	26 % (56)	27 % (172)
<i>Metavir skóre stanovené FibroTestem^b</i>				
F0-F1	33 % (72)	38 % (81)	33 % (72)	35 % (225)
F2	30 % (65)	28 % (61)	30 % (65)	30 % (191)
F3-F4	36 % (77)	33 % (71)	37 % (79)	35 % (227)
Nelze interpretovat	< 1 % (1)	1 % (3)	0 % (0)	< 1 % (4)

a. U jednoho pacienta v ramenu 8týdenní léčby LDV/SOF nebyl potvrzen podtyp s genotypem 1.

b. Přítomné výsledky FibroTestu byly namapovány na Metavir skóre takto: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

Tabulka 10: Míry odpovědí ve studii ION-3

	LDV/SOF 8 týdnů (n = 215)	LDV/SOF+RBV 8 týdnů (n = 216)	LDV/SOF 12 týdnů (n = 216)
SVR	94 % (202/215)	93 % (201/216)	96 % (208/216)
<i>Výsledek u pacientů bez SVR</i>			
Virologické selhání během léčby	0/215	0/216	0/216
Relaps ^a	5 % (11/215)	4 % (9/214)	1 % (3/216)
Jiné ^b	< 1 % (2/215)	3 % (6/216)	2 % (5/216)
<i>Genotyp</i>			
Genotyp 1a	93 % (159/171)	92 % (159/172)	96 % (165/172)
Genotyp 1b	98 % (42/43)	95 % (42/44)	98 % (43/44)

a. Jmenovatel hodnoty pro relaps je počet pacientů s hladinou HCV RNA < LLOQ při posledním vyhodnocení v průběhu léčby.

b. Položka „Jiné“ zahrnuje pacienty, kteří nedosáhli SVR a nespĺňovali kritéria pro virologické selhání (např. nebylo možné je sledovat).

8týdenní léčba ledipasvirem/sofosbuvirem bez ribavirinu byla non-inferiorní vzhledem k 8týdenní léčbě ledipasvirem/sofosbuvirem s ribavirinem (rozdíl mezi léčbami 0,9 %; 95 % interval spolehlivosti: -3,9 % až 5,7 %) a ke 12týdenní léčbě ledipasvirem/sofosbuvirem (rozdíl mezi léčbami -2,3 %; 97,5 % interval spolehlivosti: -7,2 % až 3,6 %). Mezi pacienty s výchozí hodnotou

HCV RNA < 6 milionů IU/ml bylo dosaženo SVR u 97 % (119/123) při 8týdenní léčbě ledipasvirem/sofosbuvirem a u 96 % (126/131) při 12týdenní léčbě ledipasvirem/sofosbuvirem.

Tabulka 11: Míry relapsů podle výchozích charakteristik ve studii ION-3, populace s virologickým selháním*

	LDV/SOF 8 týdnů (n = 213)	LDV/SOF+RBV 8 týdnů (n = 210)	LDV/SOF 12 týdnů (n = 211)
<i>Pohlaví</i>			
Muž	8 % (10/129)	7 % (8/114)	2 % (3/127)
Žena	1 % (1/84)	1 % (1/96)	0 % (0/84)
<i>Genotyp IL28</i>			
CC	4 % (2/56)	0 % (0/57)	0 % (0/54)
Non-CC	6 % (9/157)	6 % (9/153)	2 % (3/157)
<i>Výchozí hodnota HCV RNA^a</i>			
HCV RNA < 6 milionů IU/ml	2 % (2/121)	2 % (3/136)	2 % (2/128)
HCV RNA ≥ 6 milionů IU/ml	10 % (9/92)	8 % (6/74)	1 % (1/83)

* Pacienti, které nebylo možné sledovat nebo kteří zrušili souhlas, byli vyřazeni.

a. Hodnoty HCV RNA byly stanoveny pomocí testu Roche TaqMan; hodnota HCV RNA u jednoho pacienta se může při různých návštěvách lišit.

Dosud neléčení dospělí pacienti s cirhózou nebo bez cirhózy – ION-1 (studie 0102) – Genotyp 1
ION-1 byla randomizovaná, otevřená studie, která hodnotila 12 a 24 týdnů léčby ledipasvirem/sofosbuvirem v kombinaci s ribavirinem nebo bez něho u 865 dosud neléčených pacientů s CHC genotypu 1, včetně pacientů s cirhózou (randomizovaných v poměru 1:1:1:1). Při randomizaci byla použita stratifikace podle přítomnosti nebo nepřítomnosti cirhózy a genotypu HCV (1a *oproti* 1b).

Tabulka 12: Demografické údaje a výchozí charakteristiky ve studii ION-1

Rozložení pacientů	LDV/SOF 12 týdnů (n = 214)	LDV/SOF+ RBV 12 týdnů (n = 217)	LDV/SOF 24 týdnů (n = 217)	LDV/SOF+ RBV 24 týdnů (n = 217)	CELKEM (n = 865)
Věk (roky): medián (rozsah)	52 (18-75)	52 (18-78)	53 (22-80)	53 (24-77)	52 (18-80)
Mužské pohlaví	59 % (127)	59 % (128)	64 % (139)	55 % (119)	59 % (513)
Etnikum: Černocho/Afroameričan	11 % (24)	12 % (26)	15 % (32)	12 % (26)	12 % (108)
Běloch	87 % (187)	87 % (188)	82 % (177)	84 % (183)	85 % (735)
Genotyp 1a ^a	68 % (145)	68 % (148)	67 % (146)	66 % (143)	67 % (582)
Genotyp IL28CC	26 % (55)	35 % (76)	24 % (52)	34 % (73)	30 % (256)
<i>Metavir skóre stanovené FibroTestem^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)
Nelze interpretovat	< 1 % (1)	1 % (2)	< 1 % (1)	0 % (0)	< 1 % (4)

a. U dvou pacientů v ramenu 12týdenní léčby LDV/SOF, jednoho pacienta v ramenu 12týdenní léčby LDV/SOF+RBV, dvou pacientů v ramenu 24týdenní léčby LDV/SOF a dvou pacientů v ramenu 24týdenní léčby LDV/SOF+RBV nebyl potvrzen podtyp s genotypem 1.

b. Přítomné výsledky FibroTestu byly namapovány na Metavir skóre takto: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

Tabulka 13: Míry odpovědí ve studii ION-1

	LDV/SOF 12 týdnů (n = 214)	LDV/SOF+RBV 12 týdnů (n = 217)	LDV/SOF 24 týdnů (n = 217)	LDV/SOF+RBV 24 týdnů (n = 217)
SVR	99 % (210/213)	97 % (211/217)	98 % (213/217)	99 % (215/217)
<i>Výsledek u pacientů bez SVR</i>				
Virologické selhání během léčby	0/213 ^a	0/217	< 1 % (1/217)	0/216
Relaps ^b	< 1 % (1/212)	0/217	< 1 % (1/215)	0/216
Jiný ^c	< 1 % (2/213)	3 % (6/217)	< 1 % (2/217)	< 1 % (2/217)
<i>Míry SVR pro vybrané podskupiny</i>				
<i>Genotyp</i>				
Genotyp 1a	98 % (142/145)	97 % (143/148)	99 % (144/146)	99 % (141/143)
Genotyp 1b	100 % (67/67)	99 % (67/68)	97 % (67/69)	100 % (72/72)
<i>Cirhóza^d</i>				
Ne	99 % (176/177)	97 % (177/183)	98 % (181/184)	99 % (178/180)
Ano	94 % (32/34)	100 % (33/33)	97 % (32/33)	100 % (36/36)

a. Jeden pacient byl vyloučen z ramena 12týdenní léčby LDV/SOF a jeden pacient byl vyloučen z ramena 24týdenní léčby LDV/SOF+RBV, protože oba tyto pacienti byli infikováni genotypem 4 CHC.

b. Jmenovatel hodnoty pro relaps je počet pacientů s hladinou HCV RNA < LLOQ při posledním vyhodnocení v průběhu léčby.

c. Položka „Jiný“ zahrnuje pacienty, kteří nedosáhli SVR a nesplňovali kritéria pro virologické selhání (např. nebylo možné je sledovat).

d. Pacienti s chybějícími informacemi o stavu cirhózy byli z této analýzy podskupin vyloučeni.

Dříve léčení dospělí pacienti s cirhózou nebo bez cirhózy – ION-2 (studie 0109) – Genotyp 1

ION-2 byla randomizovaná, otevřená studie, která hodnotila 12 a 24 týdnů léčby

ledipasvirem/sofosbuvirem v kombinaci s ribavirinem nebo bez něho (randomizovaných v poměru

1:1:1:1) u pacientů s cirhózou nebo bez cirhózy infikovaných HCV genotypem 1, u nichž byla

neúspěšná předchozí léčba režimem založeným na interferonu, včetně režimů zahrnujících inhibitor

HCV proteázy. Při randomizaci byla použita stratifikace podle přítomnosti nebo nepřítomnosti

cirhózy, genotypu HCV (1a *oproti* 1b) a odpovědi na předchozí terapii HCV (relaps/exacerbace *oproti*

nepřítomnosti odpovědi).

Tabulka 14: Demografické údaje a výchozí charakteristiky ve studii ION-2

Rozložení pacientů	LDV/SOF 12 týdnů (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 12 týdnů (n = 111)	LDV/SOF 24 týdnů (n = 109)	LDV/SOF+ RBV 24 týdnů (n = 111)	CELKEM (n = 440)
Věk (roky): medián (rozsah)	56 (24-67)	57 (27-75)	56 (25-68)	55 (28-70)	56 (24-75)
Mužské pohlaví	68 % (74)	64 % (71)	68 % (74)	61 % (68)	65 % (287)
Etnikum: Černochoch/Afroameričan	22 % (24)	14 % (16)	16 % (17)	18 % (20)	18 % (77)
Běloch	77 % (84)	85 % (94)	83 % (91)	80 % (89)	81 % (358)
Genotyp 1a	79 % (86)	79 % (88)	78 % (85)	79 % (88)	79 % (347)
<i>Předchozí léčba HCV</i>					
PEG-IFN+RBV	39 % (43)	42 % (47)	53 % (58)	53 % (59)	47 % (207) ^a
Inhibitor proteáz HCV + PEG-IFN+RBV	61 % (66)	58 % (64)	46 % (50)	46 % (51)	53 % (231) ^a
Genotyp IL28CC	9 % (10)	10 % (11)	14 % (16)	16 % (18)	13 % (55)
<i>Metavir skóre stanovené FibroTestem^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)
Nelze interpretovat	0 % (0)	0 % (0)	2 % (2)	0 % (0)	< 1 % (2)

a. U jednoho pacienta v ramenu 24týdenní léčby LDV/SOF a jednoho pacienta v ramenu 24týdenní léčby LDV/SOF+RBV došlo dříve k selhání léčby v režimu založeném na nepegylovaném interferonu.

b. Přítomné výsledky FibroTestu byly namapovány na Metavir skóre takto: 0-0,31 = F0-F1; 0,32-0,58 = F2; 0,59-1,00 = F3-F4.

Tabulka 15: Míry odpovědí ve studii ION-2

	LDV/SOF 12 týdnů (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 týdnů (n = 111)	LDV/SOF 24 týdnů (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 týdnů (n = 111)
SVR	94 % (102/109)	96 % (107/111)	99 % (108/109)	99 % (110/111)
<i>Výsledek u pacientů bez SVR</i>				
Virologické selhání během léčby	0/109	0/111	0/109	< 1 % (1/111)
Relaps ^a	6 % (7/108)	4 % (4/111)	0/109	0/110
Jiné ^b	0/109	0/111	< 1 % (1/109)	0/111
<i>Míry SVR pro vybrané podskupiny</i>				
<i>Genotyp</i>				
Genotyp 1a	95 % (82/86)	95 % (84/88)	99 % (84/85)	99 % (87/88)
Genotyp 1b	87 % (20/23)	100 % (23/23)	100 % (24/24)	100 % (23/23)
<i>Cirhóza</i>				
Ne	95 % (83/87)	100 % (88/88) ^c	99 % (85/86) ^c	99 % (88/89)
Ano ^d	86 % (19/22)	82 % (18/22)	100 % (22/22)	100 % (22/22)
<i>Předchozí léčba HCV</i>				
PEG-IFN+RBV	93 % (40/43)	96 % (45/47)	100 % (58/58)	98 % (58/59)
Inhibitor proteáz HCV + PEG-IFN+RBV	94 % (62/66)	97 % (62/64)	98 % (49/50)	100 % (51/51)

a. Jmenovatel hodnoty pro relaps je počet pacientů s hladinou HCV RNA < LLOQ při posledním vyhodnocení v průběhu léčby.

b. Položka „Jiné“ zahrnuje pacienty, kteří nedosáhli SVR a nesplňovali kritéria pro virologické selhání (např. nebylo možné je sledovat).

c. Pacienti s chybějícími informacemi o stavu cirhózy byli z této analýzy podskupin vyloučeni.

d. Metavir skóre = 4 nebo Ishak skóre ≥ 5 podle biopsie jater nebo FibroTest skóre > 0,75 a (APRI) > 2.

Tabulka 16 uvádí míry relapsů při 12týdenních režimech (s ribavirinem nebo bez něho) pro vybrané podskupiny (viz také předchozí bod „Účinky přítomnosti variant HCV spojených s rezistencí ve výchozím stavu na výsledek léčby“). U pacientů bez cirhózy docházelo k relapsům pouze v přítomnosti výchozího stavu NS5A RAV a během léčby ledipasvirem/sofosbuvirem bez ribavirinu.

U pacientů s cirhózou docházelo k relapsům v obou režimech a jak při nepřítomnosti, tak při přítomnosti výchozího stavu NS5A RAVs.

Tabulka 16: Míry relapsů pro vybrané podskupiny ve studii ION-2

	LDV/SOF 12 týdnů (n = 109)	LDV/SOF+RBV 12 týdnů (n = 111)	LDV/SOF 24 týdnů (n = 109)	LDV/SOF+RBV 24 týdnů (n = 111)
Počet pacientů s odpovědí na konci léčby	108	111	109	110
<i>Cirhóza</i>				
Ne	5 % (4/86) ^a	0 % (0/88) ^b	0 % (0/86) ^b	0 % (0/88)
Ano	14 % (3/22)	18 % (4/22)	0 % (0/22)	0 % (0/22)
<i>Přítomnost výchozích substitucí v sekvenci NS5A spojených s rezistencí^c</i>				
Ne	3 % (3/91) ^d	2 % (2/94)	0 % (0/96)	0 % (0/95) ^f
Ano	24 % (4/17) ^e	12 % (2/17)	0 % (0/13)	0 % (0/14)

- Všichni tito 4 pacienti bez cirhózy s relapsem měli výchozí polymorfismus NS5A spojený s rezistencí.
- Pacienti s chybějícími informacemi o stavu cirhózy byli z této analýzy podskupin vyloučeni.
- Analýza (hlubokým sekvenováním) zahrnovala polymorfismus NS5A spojený s rezistencí, který vedl k > 2,5násobné změně EC₅₀ (K24G/N/R, M28A/G/T, Q30E/G/H/L/K/R/T, L31I/F/M/V, P32L, S38F, H58D, A92K/T a Y93C/F/H/N/S u infekce HCV genotypu 1a a L31I/F/M/V, P32L, P58D, A92K, a Y93C/H/N/S u genotypu 1b).
- 3/3 z těchto pacientů mělo cirhózu.
- 0/4 z těchto pacientů mělo cirhózu.
- U jednoho pacienta, který na konci léčby dosáhl virové zátěže < LLOQ, chyběly výchozí údaje o NS5A a byl z analýzy vyloučen.

Dříve léčení dospělí pacienti s cirhózou – SIRIUS – Genotyp 1

Studie SIRIUS zahrnovala pacienty s kompenzovanou cirhózou, u kterých nejprve selhala léčba pegylovaným interferonem (PEG-IFN) + ribavirinem, a pak selhal i režim zahrnující pegylovaný interferon + ribavirin + inhibitor proteázy NS3/4A. Cirhóza byla definována pomocí biopsie, vyšetřením Fibroscan (> 12.5 kPa) nebo FibroTest > 0,75 a indexem poměru AST: krevní destičky (APRI) > 2.

Studie (dvojitě zaslepená a placebem kontrolovaná) hodnotila 24týdenní léčbu ledipasvirem/sofosbuvirem (s placebem ribavirinu) oproti 12týdenní kombinované léčbě ledipasvirem/sofosbuvirem s ribavirinem. Pacienti v druhém léčebném rameni dostávali během prvních 12 týdnů placebo (pro ledipasvir/sofosbuvir a ribavirin) a pak následovala 12týdenní aktivní zaslepená léčba. Pacienti byli stratifikováni podle genotypu HCV (1a oproti 1b) a odpovědi na předchozí léčbu (zda bylo dosaženo HCV RNA < LLOQ).

Demografické údaje a výchozí charakteristiky byly vyváženy napříč oběma léčebnými skupinami. Medián věku byl 56 let (rozmezí: 23 až 77); 74 % pacientů byli muži; 97 % byli běloši; 63 % měli HCV infekci genotypu 1a; 94 % měli alely non-CC IL28B (CT nebo TT).

Ze 155 zařazených pacientů 1 pacient ukončil léčbu ve fázi podávání placeba. Ze zbývajících 154 pacientů dosáhlo celkem 149 pacientů SVR12 napříč oběma léčebnými skupinami; 96 % (74/77) pacientů ve skupině 12týdenní kombinované léčby ledipasvirem/sofosbuvirem s ribavirinem a 97 % (75/77) pacientů ve skupině 24týdenní léčby ledipasvirem/sofosbuvirem. U všech 5 pacientů, kteří nedosáhli SVR12, došlo po ukončení léčby k relapsu onemocnění (viz výše bod „Rezistence“ – „V klinických studiích“).

Dříve léčení dospělí pacienti, u kterých selhala léčba sofosbuvirem + ribavirinem ± PEG-IFN

Účinnost ledipasviru/sofosbuviru u pacientů, u kterých selhala předchozí kombinovaná léčba sofosbuvirem + ribavirinem ± PEG-IFN je podpořena dvěma klinickými studiemi. Ve studii 1118 bylo 44 pacientů s infekcí genotypu 1, včetně 12 pacientů s cirhózou, u kterých selhala předchozí léčba sofosbuvirem + ribavirinem + PEG-IFN nebo sofosbuvirem + ribavirinem, léčeno pomocí kombinace ledipasvir/sofosbuvir + ribavirin po dobu 12 týdnů; SVR byla 100 % (44/44). Do studie ION-4 bylo zařazeno 13 pacientů se současnou infekcí HCV/HIV-1 s genotypem 1, včetně 1 pacienta s cirhózou, u

kterých selhal režim zahrnující sofosbuvir + ribavirin; SVR byla 100 % (13/13) po 12 týdnech léčby ledipasvirem/sofosbuvirem.

Dospělí pacienti současně infikovaní HCV/HIV – ION-4

ION-4 byla otevřená klinická studie, která hodnotila bezpečnost a účinnost 12týdenní léčby ledipasvirem/sofosbuvirem bez ribavirinu u dosud neléčených a již dříve léčených pacientů s HCV a CHC genotypu 1 nebo 4 současně infikovaných HIV-1. U dříve léčených pacientů selhala předchozí kombinovaná léčba zahrnující PEG-IFN + ribavirin ± inhibitor HCV proteázy nebo sofosbuvir + ribavirin ± PEG-IFN. Pacienti byli na stabilní dávce antiretrovirové léčby HIV-1, která zahrnovala emtricitabin/tenofovir-disoproxil-fumarát podávané s efavirenzem, rilpivirinem nebo raltegravirem.

Medián věku byl 52 let (rozmezí: 26 až 72); 82 % pacientů byli muži; 61 % byli běloši; 34 % byli černoši; 75 % mělo HCV infekci genotypu 1a; 2 % mělo infekci genotypu 4; 76 % mělo non-CC IL28B alely (CT nebo TT); a 20 % mělo kompenzovanou cirhózu. Padesát pět procent (55 %) pacientů bylo dříve léčeno.

Tabulka 17: Míry odpovědi ve studii ION-4.

	LDV/SOF 12 týdnů (n = 335)
SVR	96 % (321/335) ^a
<i>Výsledek u pacientů bez SVR</i>	
Virologické selhání během léčby	< 1 % (2/335)
Relaps ^b	3 % (10/333)
Jiný ^c	< 1 % (2/335)
<i>Míry SVR pro vybrané podskupiny</i>	
Pacienti s cirhózou	94 % (63/67)
Dříve léčení pacienti s cirhózou	98 % (46/47)

a. Do studie bylo zařazeno 8 pacientů s infekcí HCV genotypu 4 a 8/8 dosáhlo SVR12.

b. Jmenovatel hodnoty pro relaps je počet pacientů s hladinou HCV RNA < LLOQ při posledním vyhodnocení v průběhu léčby.

c. Položka „Jiný“ zahrnuje pacienty, kteří nedosáhli SVR a nesplňovali kritéria pro virologické selhání (např. nebylo možné je sledovat).

Dospělí pacienti současně infikovaní HCV/HIV – studie ERADICATE

ERADICATE byla otevřená studie, hodnotící 12 týdnů léčby ledipasvirem/sofosbuvirem u 50 pacientů s CHC genotypu 1, současně infikovaných HIV. Všichni pacienti dosud nebyli léčeni terapií proti HCV a byli bez cirhózy, 26 % (13/50) pacientů dosud nebylo léčeno antiretrovirovou léčbou proti HIV a 74 % (37/50) pacientů užívalo souběžnou antiretrovirovou léčbu proti HIV. V době předběžné analýzy mělo 40 pacientů 12 týdnů po léčbě a SVR12 byla 98 % (39/40).

Pacienti čekající na transplantaci jater a po transplantaci jater – studie SOLAR-1 a SOLAR-2

SOLAR-1 a SOLAR-2 byly dvě otevřené klinické studie, které hodnotily 12týdenní a 24týdenní léčbu ledipasvirem/sofosbuvirem v kombinaci s ribavirinem u pacientů infikovaných HCV genotypu 1 a 4, kteří podstoupili transplantaci jater a/nebo mají dekompenzované jaterní onemocnění. Design těchto dvou studií byl totožný. Pacienti byli zařazeni do jedné ze sedmi skupin podle stavu transplantace jater a závažnosti poškození jater (viz tabulka 18). Pacienti mající skóre CPT >12 byli vyřazeni. V rámci každé skupiny byli pacienti randomizováni v poměru 1:1 pro užívání kombinace ledipasviru/sofosbuviru + ribavirinu po dobu 12 nebo 24 týdnů.

Demografické údaje a výchozí charakteristiky byly vyváženy napříč léčebnými skupinami. Medián věku u 670 léčených pacientů byl 59 let (rozmezí: 21 až 81 let); 77 % pacientů byli muži; 91 % byli běloši; průměrný index tělesné hmotnosti byl 28 kg/m² (rozmezí: 18 až 49 kg/m²); 94 % mělo infekci HCV genotypu 1 a 6 % mělo infekci HCV genotypu 4; u 78 % pacientů byla neúspěšná předchozí léčba HCV. U pacientů s dekompenzovanou cirhózou (před nebo po transplantaci) bylo při screeningu 64 % zařazeno do třídy CPT B a 36 % do třídy CPT C, přičemž 24 % mělo výchozí hodnotu skóre MELD vyšší než 15 (Model for End Stage Liver Disease, MELD).

Tabulka 18: Kombinované míry odpovědi (SVR12) ve studiích SOLAR-1 a SOLAR-2

	LDV/SOF+RBV 12 týdnů (n = 307)^{a,b}	LDV/SOF+RBV 24 týdnů (n = 307)^{a,b}
	SVR	SVR
Před transplantací		
CPT B	87 % (45/52)	92 % (46/50)
CPT C	88 % (35/40)	83 % (38/46)
Po transplantaci		
Metavir skóre F0-F3	95 % (94/99)	99 % (99/100)
CPT A ^c	98 % (55/56)	96 % (51/53)
CPT B ^c	89 % (41/46)	96 % (43/45)
CPT C ^c	57 % (4/7)	78 % (7/9)
FCH	100 % (7/7)	100 % (4/4)

- a. Dvanáct pacientů, kteří podstoupili transplantaci před týdnem 12 po léčbě a měli HCV RNA < LLOQ při posledním měření před transplantací, bylo vyřazeno.
b. Dva pacienti, kteří neměli dekompenzovanou cirhózu a také nepodstoupili transplantaci jater, byli vyřazeni, neboť nespĺňovali kritéria pro zařazení do žádné z léčebných skupin.
c. CPT = Child-Pugh-Turcotte. FCH = Fibrotizující cholestatická hepatitida. CPT A = CPT skóre 5-6 (kompenzovaná), CPT B = CPT skóre 7-9 (dekompenzovaná), CPT C = CPT skóre 10-12 (dekompenzovaná).

Do studií SOLAR-1 a SOLAR-2 bylo zařazeno čtyřicet pacientů s CHC genotypu 4, přičemž SVR 12 dosáhlo 92 % (11/12) a 100 % (10/10) pacientů po transplantaci bez dekompenzované cirhózy a 60 % (6/10) a 75 % (6/8) pacientů s dekompenzovanou cirhózou (před a po transplantaci jater) léčených po dobu 12, resp. 24 týdnů. Ze 7 pacientů, kteří nedosáhli SVR12, došlo u 3 k relapsu, všichni měli dekompenzovanou cirhózu a byli léčeni ledipasvirem/sofosbuvirem + ribavirinem po dobu 12 týdnů.

Změny skóre MELD a CPT mezi výchozím stavem a týdnem 12 po léčbě byly analyzovány u všech pacientů s dekompenzovanou cirhózou (před nebo po transplantaci), kteří dosáhli SVR12 a pro které byly k dispozici údaje (n = 123); cílem bylo vyhodnotit vliv SVR12 na funkci jater.

Změna skóre MELD: Z pacientů, kteří dosáhli SVR12 po 12 týdnech léčby ledipasvirem/sofosbuvirem + ribavirinem, u 57 % (70/123) došlo ke zlepšení a u 19 % (23/123) nedošlo k žádné změně skóre MELD od výchozího stavu do týdne 12 po léčbě; ze 32 pacientů, jejichž skóre MELD bylo ≥ 15 ve výchozím stavu mělo ve 12. týdnu po léčbě 59 % (19/32) skóre MELD < 15. Pozorované zlepšení MELD skóre bylo ve vysoké míře výsledkem zlepšených hodnot celkového bilirubinu.

Změna třídy a skóre CPT: Z pacientů, kteří dosáhli SVR12 po 12 týdnech léčby ledipasvirem/sofosbuvirem s ribavirinem, došlo u 60 % (74/123) ke zlepšení a u 34 % (42/123) nedošlo k žádné změně skóre CPT od výchozího stavu do 12. týdne po léčbě; ze 32 pacientů, jejichž skóre cirhózy bylo CPT C ve výchozím stavu, mělo 53 % (17/32) ve 12. týdnu po léčbě skóre CPT B; z 88 pacientů, kteří měli skóre cirhózy CPT B ve výchozím stavu, mělo 25 % (22/88) ve 12. týdnu po léčbě skóre cirhózy CPT A. Pozorované zlepšení skóre CPT bylo dáno ve vysoké míře zlepšením celkového bilirubinu a albuminu.

Klinická účinnost a bezpečnost u genotypu 2, 3, 4, 5 a 6 (viz také bod 4.4)

Ledipasvir/sofosbuvir byl hodnocen v léčbě infekce jiným genotypem než 1 v malých studiích fáze 2, jak je shrnuto níže.

Do klinických studií byli zařazeni pacienti s cirhózou nebo bez cirhózy, kteří dosud nebyli léčeni nebo u nichž selhala předchozí léčba PEG-IFN + ribavirin +/- inhibitor HCV proteázy.

U infekce genotypem 2, 4, 5 a 6 zahrnovala léčba podávání ledipasviru/sofosbuviru bez ribavirinu po dobu 12 týdnů (tabulka 19). U infekce genotypem 3 byl ledipasvir/sofosbuvir podáván s ribavirinem nebo bez něho také po dobu 12 týdnů (tabulka 20).

Tabulka 19: Míry odpovědí (SVR12) u ledipasviru/sofosbuviru po dobu 12 týdnů u pacientů s infekcí HCV genotypu 2, 4, 5 a 6

Studie	GT	n	TE ^a	SVR12		Relaps ^b
				Celkem	Cirhóza	
Studie 1468 (LEPTON)	2	26	19 % (5/26)	96 % (25/26)	100 % (2/2)	0 % (0/25)
Studie 1119	4	44	50 % (22/44)	93 % (41/44)	100 % (10/10)	7 % (3/44)
Studie 1119	5	41	49 % (20/41)	93 % (38/41)	89 % (8/9)	5 % (2/40)
Studie 0122 (ELECTRON-2)	6	25	0 % (0/25)	96 % (24/25)	100 % (2/2)	4 % (1/25)

a. TE: Počet dříve léčených pacientů.

b. Jmenovatel hodnoty pro relaps je počet pacientů s hladinou HCV RNA < LLOQ při posledním vyhodnocení v průběhu léčby.

Tabulka 20: Míry odpovědí (SVR12) u pacientů s infekcí genotypu 3 (ELECTRON-2)

	LDV/SOF+RBV 12 týdnů		LDV/SOF 12 týdnů	
	SVR	Relaps ^a	SVR	Relaps ^a
<i>Dosud neléčení</i>	100 % (26/26)	0 % (0/26)	64 % (16/25)	33 % (8/24)
Pacienti bez cirhózy	100 % (20/20)	0 % (0/21)	71 % (15/21)	25 % (5/20)
Pacienti s cirhózou	100 % (6/6)	0 % (0/5)	25 % (1/4)	75 % (3/4)
<i>Dříve léčení</i>	82 % (41/50)	16 % (8/49)	NS	NS
Pacienti bez cirhózy	89 % (25/28)	7 % (2/27)	NS	NS
Pacienti s cirhózou	73 % (16/22)	27 % (6/22)	NS	NS

NS: nebylo studováno.

a. Jmenovatel hodnoty pro relaps je počet pacientů s hladinou HCV RNA < LLOQ při posledním vyhodnocení v průběhu léčby.

Pacienti s poruchou funkce ledvin

Studie 0154 byla otevřená klinická studie, ve které byly hodnoceny bezpečnost a účinnost 12týdenní léčby ledipasvirem/sofosbuvirem u 18 pacientů infikovaných HCV genotypu 1 s těžkou poruchou funkce ledvin nevyžadující dialýzu. Ve výchozím stavu měli dva pacienti cirhózu a průměrná eGFR byla 24,9 ml/min (rozsah: 9,0-39,6). SVR12 bylo dosaženo u 18/18 pacientů.

Studie 4063 byla otevřená tříramenná klinická studie posuzující 8, 12 a 24 týdnů léčby ledipasvirem/sofosbuvirem u celkem 95 pacientů s genotypem 1 (72 %), 2 (22 %), 4 (2 %), 5 (1 %) nebo 6 (2 %) s CHC a ESRD vyžadujícím dialýzu: 45 dosud neléčeným pacientům s genotypem 1 a infikovaných HCV bez cirhózy byl podáván ledipasvir/sofosbuvir po dobu 8 týdnů; 31 již dříve léčeným pacientům infikovaným HCV s genotypem 1 a dosud neléčeným nebo již dříve léčeným pacientům s genotypem 2, 5 a 6 s infekcí bez cirhózy byl podáván ledipasvir/sofosbuvir po dobu 12 týdnů; a 19 pacientů infikovaným HCV s genotypem 1, 2 a 4 a s kompenzovanou cirhózou byl podáván ledipasvir/sofosbuvir po dobu 24 týdnů. Z celkem 95 pacientů mělo ve výchozím stavu 20 % pacientů cirhózu, 22 % bylo již dříve léčeno, 21 % mělo transplantovanou ledvinu, 92 % bylo léčeno hemodialýzou a 8 % bylo léčeno peritoneální dialýzou; průměrné trvání léčby dialýzou bylo 11,5 roku (rozmezí: 0,2 až 43,0 let). Hodnoty SVR byly ve skupinách s léčbou ledipasvirem/sofosbuvirem po dobu 8, 12 a 24 týdnů 93 % (42/45), 100 % (31/31), resp. 79 % (15/19). U žádného ze 7 pacientů, kteří nedosáhli SVR12, nedošlo k virologickému selhání ani k relapsu.

Pediatrická populace

Účinnost ledipasviru/sofosbuviru u pacientů infikovaných HCV ve věku od 3 let byla vyhodnocena v otevřené klinické studii fáze 2, která zahrnovala 226 pacientů, 221 pacientů s CHC genotypu 1, 2 pacienty genotypu 3 a 3 pacienty genotypu 4 (studie 1116) (pro informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

Pacienti ve věku 12 až < 18 let:

Kombinace ledipasvir/sofosbuvir byla hodnocena u 100 pacientů ve věku 12 až < 18 let s infekcí HCV genotypu 1. Celkem 80 pacientů (n=80) bylo dosud neléčených, zatímco 20 pacientů (n=20) bylo již dříve léčeno. Všichni pacienti byli léčeni ledipasvirem/sofosbuvirem po dobu 12 týdnů.

Demografické údaje a výchozí charakteristiky byly vyváženy napříč skupinami dosud neléčených a dříve léčených pacientů. Medián věku byl 15 let (rozmezí: 12 až 17); 63 % pacientů byly dívky; 91 % byli běloši, 7 % byli černoši a 2 % byli Asiati; 13 % byli Hispánci/Latinoameričané; průměrná tělesná hmotnost byla 61,3 kg (rozmezí: 33,0 až 126,0 kg); 55 % mělo výchozí hladiny HCV RNA vyšší nebo rovné 800 000 IU/ml; 81 % mělo infekci HCV genotypu 1a; a 1 pacient, který dosud nebyl léčen, měl známou cirhózu. Většina pacientů (84 %) se infikovala vertikálním přenosem.

Celková míra SVR12 byla 98 % (98 % [78/80] u dosud neléčených pacientů a 100 % [20/20] u dříve léčených pacientů). Celkem 2 ze 100 pacientů (2 %), oba dosud neléčení, nedosáhli SVR12 (kvůli ztrátě kontaktu pro sledování). U žádného pacienta nedošlo k virologickému selhání.

Pacienti ve věku 6 až < 12 let:

Kombinace ledipasvir/sofosbuvir byla hodnocena u 92 pacientů ve věku 6 až < 12 let s infekcí HCV genotypu 1, 3 nebo 4. Celkem 72 pacientů (78 %) bylo dosud neléčených, zatímco 20 pacientů (22 %) bylo již dříve léčeno. Osmdesát devět pacientů (87 pacientů s infekcí HCV genotypu 1 a 2 pacienti s infekcí HCV genotypu 4) bylo léčeno ledipasvirem/sofosbuvirem po dobu 12 týdnů, 1 již dříve léčený pacient s infekcí HCV genotypu 1 a cirhózou byl léčen ledipasvirem/sofosbuvirem po dobu 24 týdnů a 2 již dříve léčení pacienti s infekcí HCV genotypu 3 byli léčeni ledipasvirem/sofosbuvirem a ribavirinem 24 týdnů. Medián věku byl 9 let (rozmezí: 6 až 11); 59 % pacientů byli chlapci; 79 % byli běloši, 8 % byli černoši a 5 % byli Asiati; 10 % byli Hispánci/Latinoameričané; průměrná tělesná hmotnost byla 32,8 kg (rozmezí: 17,5 až 76,4 kg); 59 % mělo výchozí hladiny HCV RNA vyšší nebo rovné 800 000 IU/ml; 84 % mělo infekci HCV genotypu 1a; 2 pacienti (1 dosud neléčený, 1 již dříve léčený) měli známou cirhózu. Většina pacientů (97 %) se infikovala vertikálním přenosem.

Celková míra SVR byla 99 % (99 % [88/89], 100 % [1/1] a 100 % [2/2] u pacientů léčených ledipasvirem/sofosbuvirem po dobu 12 týdnů, ledipasvirem/sofosbuvirem po dobu 24 týdnů, resp. ledipasvirem/sofosbuvirem a ribavirinem po dobu 24 týdnů). Jeden dosud neléčený pacient s infekcí HCV genotypu 1 a cirhózou, který byl léčen přípravkem Harvoni po dobu 12 týdnů, nedosáhl SVR12 a došlo u něho k relapsu.

Pacienti ve věku 3 až < 6 let:

Kombinace ledipasvir/sofosbuvir byla hodnocena u 34 pacientů ve věku 3 až < 6 let s infekcí HCV genotypu 1 (n = 33) nebo 4 (n = 1). Všichni pacienti byli dosud neléčení a byli léčeni ledipasvirem/sofosbuvirem po dobu 12 týdnů. Medián věku byl 5 let (rozmezí: 3 až 5); 71 % pacientů byly dívky; 79 % byli běloši, 3 % byli černoši a 6 % byli Asiati; 18 % byli Hispánci/Latinoameričané; průměrná tělesná hmotnost byla 19,2 kg (rozmezí: 10,7 až 33,6 kg); 56 % mělo výchozí hladiny HCV RNA vyšší nebo rovné 800 000 IU/ml; 82 % mělo infekci HCV genotypu 1a; žádní pacienti neměli známou cirhózu. Všichni pacienti (100 %) se infikovali vertikálním přenosem.

Celková míra SVR12 byla 97 % (97 % [32/33] u pacientů s infekcí HCV genotypu 1 a 100 % [1/1] u pacientů s infekcí HCV genotypu 4). Jeden pacient, který předčasně ukončil studovanou léčbu po pěti dnech kvůli abnormální chuti léků, nedosáhl SVR.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Po perorálním podání ledipasviru/sofosbuviru pacientům infikovaným HCV byl pozorován medián maximálních plazmatických koncentrací ledipasviru za 4,0 hodiny po dávce. Sofosbuvir se rychle absorboval a medián maximálních plazmatických koncentrací byl pozorován přibližně za 1 hodinu po dávce. Medián maximálních plazmatických koncentrací GS-331007 byl pozorován za 4 hodiny po dávce.

Na základě populační farmakokinetické analýzy u pacientů infikovaných HCV byl geometrický průměr hodnot AUC_{0-24} v ustáleném stavu pro ledipasvir (n = 2 113) 7 290 ng•h/ml, pro sofosbuvir (n = 1 542) 1 320 ng•h/ml a pro GS-331007 (n = 2 113) 12 000 ng•h/ml. C_{max} v ustáleném stavu pro ledipasvir byla 323 ng/ml, pro sofosbuvir 618 ng/ml a pro GS-331007 707 ng/ml. AUC_{0-24} a C_{max} pro

sofosbuvir a GS-331007 u dospělých zdravých jedinců a u pacientů infikovaných HCV byly podobné. U pacientů infikovaných HCV byly v porovnání se zdravými jedinci (n = 191) AUC₀₋₂₄ a C_{max} ledipasviru o 24 % nižší a o 32 % nižší, v uvedeném pořadí. Hodnota AUC ledipasviru je přímo úměrná dávce v rozsahu dávek od 3 do 100 mg. Hodnoty AUC sofosbuviru a GS-331007 jsou v rozmezí dávek 200 mg až 400 mg téměř přímo úměrné dávce.

Vliv jídla

Oproti podání nalačno došlo při podání jedné dávky ledipasviru/sofosbuviru s jídlem se středním obsahem tuku nebo s vysokým obsahem tuku ke zvýšení AUC_{0-inf} sofosbuviru přibližně na 2násobek, nedošlo však k významnému ovlivnění C_{max} sofosbuviru. Expozice GS-331007 a ledipasviru nebyly přítomností jídla žádného typu ovlivněny. Přípravek Harvoni lze podávat bez ohledu na jídlo.

Distribuce

Ledipasvir je z > 99,8 % navázán na proteiny lidské plazmy. Po jedné dávce 90 mg [¹⁴C]-ledipasviru, podané zdravým jedincům, byl poměr [¹⁴C]-radioaktivity v krvi k plazmě v rozmezí 0,51 až 0,66.

Sofosbuvir je přibližně ze 61-65 % navázán na proteiny lidské plazmy a v rozsahu 1 µg/ml až 20 µg/ml vazba nezávisí na koncentraci léku. Vazba metabolitu GS-331007 na proteiny byla v lidské plazmě minimální. Po jedné dávce 400 mg [¹⁴C]-sofosbuviru, podané zdravým jedincům, byl poměr [¹⁴C]-radioaktivity v krvi k plazmě přibližně 0,7.

Biotransformace

In vitro nebyl pozorován žádný zjištěný metabolismus ledipasviru zprostředkovaný lidskými enzymy CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 a CYP3A4. Byly pozorovány známky pomalého oxidačního metabolismu s neznámým mechanismem. Po jedné dávce 90 mg [¹⁴C]-ledipasviru za systémovou expozici odpovídala prakticky výlučně výchozí látka (> 98 %). Nezměněný ledipasvir je také hlavní složkou přítomnou ve stolici.

Sofosbuvir je rozsáhle metabolizován v játrech na farmakologicky aktivní trifosfátový nukleosidový analog GS-461203. Aktivní metabolit nebyl pozorován. Metabolická aktivační dráha zahrnuje sekvenční hydrolýzu karboxylesterové skupiny katalyzovanou lidským katepsinem A nebo karboxylesterázou 1 a štěpení fosforamidátu proteinem HINT1 (*Histidine Triad Nucleotide-binding protein 1*), po nichž následuje fosforylace dráhou pyrimidinové nukleotidové biosyntézy. Defosforylace vede ke tvorbě nukleosidového metabolitu GS-331007, který nemůže být účinně refosforylován a nemá anti-HCV aktivitu *in vitro*. V ledipasviru/sofosbuviru odpovídá GS-331007 přibližně za 85 % celkové systémové expozice.

Eliminace

Po jedné perorální dávce 90 mg [¹⁴C]-ledipasviru byla průměrná celková eliminace radioaktivity [¹⁴C] stolicí a močí 87 %, přičemž většina radioaktivní dávky se vyloučila stolicí (86 %). Nezměněný ledipasvir vyloučený stolicí představoval v průměru 70 % podané dávky a oxidační metabolit M19 představoval 2,2 % dávky. Tyto údaje naznačují, že biliární exkrece nezměněného ledipasviru je hlavní cestou eliminace, přičemž vedlejší cestu (přibližně 1 %) představuje renální exkrece. Medián konečného poločasu ledipasviru po podání ledipasviru/sofosbuviru zdravým dobrovolníkům nalačno byl 47 hodin.

Po jedné perorální dávce 400 mg [¹⁴C]-sofosbuviru byla průměrná celková eliminace dávky vyšší než 92 %, z čehož se 80 % vyloučilo močí, 14 % stolicí a 2,5 % vydechaným vzduchem. Větší část dávky sofosbuviru, která se vyloučila močí, byla tvořena GS-331007 (78 %), a 3,5 % představoval sofosbuvir. Tyto údaje naznačují, že renální clearance je hlavní cestou eliminace GS-331007, přičemž velká část je eliminována aktivně. Medián konečného poločasu po podání ledipasviru/sofosbuviru byl 0,5 hodiny pro sofosbuvir a 27 hodin pro GS-331007.

Ani ledipasvir ani sofosbuvir nejsou substráty transportérů podílejících se na absorpci játry, transportéru organických kationtů (*organic cation transporter*, OCT)1 ani polypeptidu transportujícího organické anionty (*organic anion-transporting polypeptide*, OATP) 1B1 nebo OATP1B3. GS-331007 není substrátem transportérů podílejících se na absorpci ledvinami, včetně transportéru organických aniontů (*organic anion transporter*, OAT) 1 nebo OAT3 nebo OCT2.

Možnost ovlivnění jiných léčivých přípravků ledipasvirem/sofosbuvirem *in vitro*

V koncentracích dosahovaných za klinických podmínek není ledipasvir inhibitorem jaterních transportérů, včetně OATP 1B1 nebo 1B3, BSEP, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3, transportéru zajišťujícího extruzi mnohočetných léků a toxických sloučenin (*multidrug and toxic compound extrusion*, MATE) 1, proteinu mnohočetné lékové rezistence (*multidrug resistance protein*, MRP) 2 nebo MRP4. Sofosbuvir a GS-331007 nejsou inhibitory lékových transportérů P-gp, BCRP, MRP2, BSEP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1 a GS-331007 není inhibitorem OAT1, OCT2 a MATE1.

Sofosbuvir a GS-331007 nejsou inhibitory nebo induktory enzymů CYP nebo uridin difosfát glukuronosyltransferázy (UGT) 1A1.

Farmakokinetika u zvláštních skupin pacientů

Etnikum a pohlaví

U ledipasviru, sofosbuviru nebo GS-331007 nebyly identifikovány žádné klinicky významné farmakokinetické rozdíly v souvislosti s etnikem. U sofosbuviru nebo GS-331007 nebyly identifikovány žádné klinicky významné farmakokinetické rozdíly v souvislosti s pohlavím. AUC a C_{max} ledipasviru byly o 77 % a 58 % (v uvedeném pořadí) vyšší u žen než u mužů; vztah mezi pohlavím a expozicí ledipasviru však nebyl považován za klinicky významný.

Starší pacienti

Populační farmakokinetická analýza u pacientů infikovaných HCV prokázala, že v analyzovaném věkovém rozmezí (18 až 80 let) neměl věk klinicky významný vliv na expozici ledipasviru, sofosbuviru nebo GS-331007. Klinické studie ledipasviru/sofosbuviru zahrnovaly 235 pacientů (8,6 % z celkového počtu pacientů) ve věku 65 a více let.

Porucha funkce ledvin

Souhrn vlivu různých stupňů poruchy funkce ledvin (RI) na expozici složkám přípravku Harvoni v porovnání s pacienty s normální funkcí ledvin, jak je popsán dále v textu, je uveden v tabulce 21.

Tabulka 21: Vliv různých stupňů poruchy funkce ledvin na expozici (AUC) sofosbuviru, GS-331007 a ledipasviru v porovnání s pacienty s normální funkcí ledvin

	HCV negativní pacienti					Pacienti infikovaní HCV	
	Lehká RI (eGFR \geq 50 a < 80 ml/ min/ 1,73 m ²)	Středně těžká RI (eGFR \geq 30 a < 50 ml/ min/ 1,73 m ²)	Těžká RI (eGFR < 30 ml/ min/ 1,73 m ²)	ESRD vyžadující dialýzu		Těžká RI (eGFR < 30 ml/ min/ 1,73 m ²)	ESRD vyžadující dialýzu
				Dávka podána 1 hodinu před dialýzou	Dávka podána 1 hodinu po dialýze		
Sofosbuvir	1,6násobné ↑	2,1násobné ↑	2,7násobné ↑	1,3násobné ↑	1,6násobné ↑	~2násobné ↑	1,9násobné ↑
GS-331007	1,6násobné ↑	1,9násobné ↑	5,5násobné ↑	\geq 10násobné ↑	\geq 20násobné ↑	~6násobné ↑	23násobné ↑
Ledipasvir	-	-	↔	-	-	-	1,6násobné ↑

↔ neukazuje na žádnou klinicky významnou změnu v expozici ledipasviru.

Farmakokinetické vlastnosti ledipasviru byly studovány po podání jedné dávky 90 mg ledipasviru dospělým pacientům HCV negativním s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min podle Cockcroftovy-Gaultovy rovnice, medián [rozsah] CrCl 22 [17-29] ml/min).

Farmakokinetické vlastnosti sofosbuviru byly studovány po podání jedné dávky 400 mg sofosbuviru dospělým pacientům HCV negativním s lehkou ($eGFR \geq 50$ a < 80 ml/min/1,73 m²), středně těžkou ($eGFR \geq 30$ a < 50 ml/min/1,73 m²) a těžkou poruchou funkce ledvin ($eGFR < 30$ ml/min/1,73 m²) a pacientům s ESRD vyžadujícím hemodialýzu oproti pacientům s normální funkcí ledvin ($eGFR > 80$ ml/min/1,73 m²). Metabolit GS-331007 lze účinně odstranit hemodialýzou při extrakčním koeficientu přibližně 53 %. Po podání jedné dávky 400 mg sofosbuviru čtyřhodinová hemodialýza odstranila 18 % podané dávky sofosbuviru.

U dospělých pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin infikovaných HCV a léčených ledipasvirem/sofosbuvirem po dobu 12 týdnů (n=18) byla farmakokinetika ledipasviru, sofosbuviru a GS-331007 stejná jako farmakokinetika zjištěná u HCV negativních pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin.

V klinických hodnoceních ledipasviru/sofosbuviru fáze 2/3 byla zkoumána farmakokinetika ledipasviru, sofosbuviru a metabolitu GS-331007 u dospělých pacientů infikovaných HCV a s ESRD vyžadujícím dialýzu, léčených ledipasvirem/sofosbuvirem (n=94) po dobu 8, 12 nebo 24 týdnů a byla porovnána s pacienty bez poruchy funkce ledvin.

Porucha funkce jater

Farmakokinetické vlastnosti ledipasviru byly studovány po podání jedné dávky 90 mg ledipasviru dospělým pacientům HCV negativním s těžkou poruchou funkce jater (stupeň C podle CPT). Plazmatická expozice ledipasviru (AUC_{inf}) u pacientů s těžkou poruchou funkce jater a u kontrolních pacientů s normální funkcí jater byla podobná. Populační farmakokinetická analýza u dospělých pacientů infikovaných HCV naznačuje, že cirhóza (včetně dekompenzované cirhózy) neměla klinicky významný vliv na expozici ledipasviru.

Farmakokinetické vlastnosti sofosbuviru byly studovány po 7denním podávání 400 mg sofosbuviru dospělým pacientům infikovaným HCV se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater (stupeň B a C podle CPT). Oproti pacientům s normální funkcí jater byla hodnota AUC_{0-24} pro sofosbuvir vyšší o 126 % při lehké a o 143 % a při středně těžké a těžké poruše funkce jater, zatímco hodnota AUC_{0-24} pro GS-331007 byla v uvedených případech vyšší o 18 % a 9 %. Populační farmakokinetická analýza u pacientů infikovaných HCV naznačuje, že cirhóza (včetně dekompenzované cirhózy) neměla klinicky významný vliv na expozici sofosbuviru a GS-331007.

Tělesná hmotnost

Podle populační farmakokinetické analýzy tělesná hmotnost neměla významný vliv na expozici sofosbuviru. Expozice ledipasviru se snižuje s rostoucí tělesnou hmotností, ale tento vliv není považován za klinicky významný.

Pediatriká populace

Expozice ledipasviru, sofosbuviru a GS-331007 u pediatrických pacientů ve věku od 3 let byly podobné jako u dospělých ve studiích fáze 2/3 po podání ledipasviru/sofosbuviru. Devadesátiprocentní interval spolehlivosti poměru geometrických průměrů při použití metody nejmenších čtverců se pohyboval pro všechny sledované PK parametry v předem určených mezích podobnosti. Ty byly méně než 2násobné (50% až 200%), s výjimkou C_{tau} ledipasviru u pediatrických pacientů ve věku od 12 let, které bylo o 84 % vyšší (90% CI 168 % až 203 %), což nebylo považováno za klinicky relevantní.

Farmakokinetika ledipasviru, sofosbuviru a GS-331007 u pediatrických pacientů ve věku do 3 let nebyla stanovena (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ledipasvir

Ve studiích s ledipasvirem na potkanech a psech nebyly identifikovány žádné cílové orgány toxicity při expozicích s AUC přibližně 7krát převyšujících expozici u člověka při doporučené klinické dávce.

Ledipasvir nebyl *in vitro* ani *in vivo* genotoxický v skupině testů, zahrnující testy bakteriální mutagenicity, chromozomálních aberací na lymfocytech z lidské periferní krve a *in vivo* testy na potkaních mikrojádrech.

Ve 26týdenní studii karcinogenity provedené na rasH2 transgenních myších a 2leté studii karcinogenity provedené na potkanech při expozicích až 26krát vyšších u myši a 8krát vyšších u potkanů, než je expozice u člověka, nebyl ledipasvir karcinogenní.

Ledipasvir neměl žádné nežádoucí účinky na reprodukci a fertilitu. U samic potkanů byl mírně snížen průměrný počet žlutých tělísek (*corpora lutea*) a míst implantace embrya při expozicích mateřských zvířat přibližně 6krát převyšujících expozici u člověka při doporučené klinické dávce. Při hladině, na které nejsou pozorovány žádné účinky, byla expozice ledipasviru vyjádřená pomocí AUC u samců přibližně 7krát vyšší a u samic přibližně 3krát vyšší než expozice u člověka při doporučené klinické dávce.

Ve studiích vývojové toxicity s ledipasvirem u potkanů a králíků nebyly pozorovány žádné teratogenní účinky.

V prenatalních a postnatalních studiích na potkanech byla u vyvíjejících se mláďat potkanů při dávce toxické pro matku pozorována snížená průměrná tělesná hmotnost a snížené přibývání na váze při expozici *in utero* (prostřednictvím dávek podávaných matkám) a během kojení (prostřednictvím mateřského mléka), a to při expozici matek 4krát vyšší než je expozice u člověka při doporučené klinické dávce. Nebyl pozorován žádný vliv na přežití, fyzický a behaviorální vývoj a reprodukční výkonnost potomků při expozicích matek podobných expozicím u člověka při doporučené klinické dávce.

Při podávání kojícím potkanům byl ledipasvir zjištěn v plazmě kojících mláďat, pravděpodobně v důsledku vylučování ledipasviru do mateřského mléka.

Posouzení rizika pro životní prostředí (ERA)

Posouzení rizika pro životní prostředí ukázalo, že ledipasvir má potenciál být v životním prostředí velice perzistentní a velice bioakumulativní (vPvB) (viz bod 6.6).

Sofosbuvir

Ve studiích toxicity po opakovaném podávání u potkanů a psů vyvolaly vysoké dávky diastereomerické směsi v poměru 1:1 nežádoucí jaterní (u psů) a srdeční (u potkanů) účinky a gastrointestinální reakce (u psů). Expozice sofosbuviru ve studiích na hlodavcích nemohla být zjištěna pravděpodobně v důsledku vysoké aktivity esterázy, expozice hlavního metabolitu GS-331007 při dávce vyvolávající nežádoucí účinky však byla 16 násobně (u potkanů) a 71 násobně (u psů) vyšší než klinická expozice při dávce 400 mg sofosbuviru. Ve studiích chronické toxicity nebyly pozorovány žádné nálezy na játrech nebo srdci při expozicích 5 násobně (u potkanů) a 16 násobně (u psů) vyšších než je klinická expozice. Ve 2letých studiích karcinogenity nebyly při expozicích 17násobně (myš) a 9násobně (potkan) vyšších než je klinická expozice pozorovány žádné nálezy na játrech nebo srdci.

Sofosbuvir nebyl *in vitro* ani *in vivo* genotoxický v skupině testů, zahrnující testy bakteriální mutagenicity, chromozomálních aberací na lymfocytech z lidské periferní krve a *in vivo* testy na myších mikrojádrech.

Studie karcinogenity u myši a potkanů nenaznačují žádný karcinogenní potenciál sofosbuviru podávaného v dávkách do 600 mg/kg/den u myši a 750 mg/kg/den u potkanů. Expozice GS-331007 v těchto studiích byla až 17 násobně (u myši) a 9 násobně (u potkanů) vyšší než klinická expozice při dávce 400 mg sofosbuviru.

Sofosbuvir neměl při hodnocení u potkanů žádný vliv na životaschopnost embryí a plodů ani na fertilitu a ve studiích vývojové toxicity u potkanů a králíků neměl teratogenní účinky. Nebyly hlášeny nežádoucí účinky na chování, reprodukci ani na vývoj potomstva u potkanů. Ve studiích u králíků byly expozice sofosbuviru 6násobně vyšší než očekávaná klinická expozice. Ve studiích u potkanů nemohla být expozice sofosbuviru stanovena, ale hranice expozice určené na základě hlavního metabolitu u člověka byly přibližně 5násobně vyšší než klinická expozice při dávce 400 mg sofosbuviru.

Deriváty sofosbuviru procházely placentou u březích potkanů a do mléka u kojících potkanů.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Jádra granulí

Kopovidon
Monohydrát laktosy
Mikrokrytalická celulóza
Sodná sůl kroskarmelosy
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Magnesium-stearát

Potahová vrstva

Hypromelosa
Oxid titaničitý (E171)
Makrogol
Žlutý oxid železitý (E172)
Červený oxid železitý (E172)
Kopolymer bazického butylovaného methakrylátu
Mastek
Koloidní bezvodý oxid křemičitý

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Harvoni 33,75 mg/150 mg a 45 mg/200 mg obalené granule se dodávají v sáčcích z polyesterové/hliníkové/polyethylenové fólie v krabičkách. Jedna krabička obsahuje 28 sáčků.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Tento léčivý přípravek může představovat riziko pro životní prostředí (viz bod 5.3).

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/14/958/004
EU/1/14/958/005

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. listopadu 2014
Datum posledního prodloužení registrace: 1. srpna 2019

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ
ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ/VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace. Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) dále předkládá PSUR pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

OZNAČENÍ NA LAHVIČCE A KRABIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Harvoni 90 mg/400 mg potahované tablety
ledipasvirum/sofosbuvirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje ledipasvirum 90 mg a sofosbuvirum 400 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktosu a oranžovou žlut' (E110). Další údaje viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

28 potahovaných tablet.
84 (3 lahvičky po 28) potahovaných tablet.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/958/001 28 potahovaných tablet
EU/1/14/958/002 84 (3 lahvičky po 28) potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Harvoni 90 mg/400 mg potahované tablety [Pouze na vnějším obalu]

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC {číslo}
SN {číslo}
NN {číslo}

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

OZNAČENÍ NA LAHVIČCE A KRABÍČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Harvoni 45 mg/200 mg potahované tablety
ledipasvirum/sofosbuvirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna potahovaná tableta obsahuje ledipasvirum 45 mg a sofosbuvirum 200 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktosu. Další údaje viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

28 potahovaných tablet.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/958/003 28 potahovaných tablet

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Harvoni 45 mg/200 mg potahované tablety [Pouze na vnějším obalu]

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC {číslo}
SN {číslo}
NN {číslo}

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

OZNAČENÍ NA KRABÍČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Harvoni 33,75 mg/150 mg obalené granule v sáčku
ledipasvirum/sofosbuvirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden sáček obalených granulí obsahuje ledipasvirum 33,75 mg a sofosbuvirum 150 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktosu. Další údaje viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

28 sáčků v krabíčce.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHDNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/958/004 28 sáčků

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Harvoni 33,75 mg/150 mg obalené granule v sáčku [Pouze na vnějším obalu]

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC {číslo}
SN {číslo}
NN {číslo}

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

SÁČEK

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Harvoni 33,75 mg/150 mg obalené granule v sáčku
ledipasvirum/sofosbuvirum
Perorální podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

GILEAD

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU

OZNAČENÍ NA KRABÍČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Harvoni 45 mg/200 mg obalené granule v sáčku
ledipasvirum/sofosbuvirum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden sáček obalených granulí obsahuje ledipasvirum 45 mg a sofosbuvirum 200 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Obsahuje laktosu. Další údaje viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

28 sáčků v krabíčce.

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Perorální podání.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/14/958/005 28 sáčků

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Harvoni 45 mg/200 mg obalené granule v sáčku [Pouze na vnějším obalu]

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC {číslo}
SN {číslo}
NN {číslo}

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

SÁČEK

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Harvoni 45 mg/200 mg obalené granule v sáčku
ledipasvirum/sofosbuvirum
Perorální podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

GILEAD

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Harvoni 90 mg/400 mg potahované tablety
Harvoni 45 mg/200 mg potahované tablety
ledipasvirum/sofosbuvirum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Harvoni a k čemu se užívá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Harvoni užívat
3. Jak se přípravek Harvoni užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Harvoni uchovávat
6. Obsah balení a další informace

Pokud byl přípravek Harvoni předepsán Vašemu dítěti, mějte na paměti, že všechny údaje uvedené v této příbalové informaci se týkají Vašeho dítěte (v takovém případě prosím čtete „Vaše dítě“ místo „Vy“).

1. Co je přípravek Harvoni a k čemu se užívá

Přípravek Harvoni je léčivý přípravek, který obsahuje léčivé látky ledipasvir a sofosbuvir. Přípravek Harvoni se užívá k léčbě chronické (dlouho trvající) infekce virem hepatitidy C u **dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 3 let.**

Hepatitida C je virové infekční onemocnění jater. Léčivé látky v tomto léčivém přípravku účinkují společně tak, že blokují dvě různé bílkoviny, které virus potřebuje ke svému růstu a rozmnožování a umožní trvalé odstranění infekce z těla.

Přípravek Harvoni se někdy užívá s jinou léčivou látkou, kterou je ribavirin.

Je velmi důležité, abyste si také přečetl(a) příbalové informace léků, které budete užívat spolu s přípravkem Harvoni. Máte-li další dotazy ohledně léků, které užíváte, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Harvoni užívat

Neužívejte přípravek Harvoni

- **jestliže jste alergický(á)** na ledipasvir, sofosbuvir nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6 této příbalové informace).

- **Jestliže právě užíváte kterýkoli z následujících léčivých přípravků:**
 - **rifampicin a rifabutin** (antibiotika používaná k léčbě infekcí, včetně tuberkulózy);
 - **třezalku tečkovanou** (rostlinný přípravek používaný k léčbě deprese);
 - **karbamazepin, fenobarbital a fenytoin** (léky používané k léčbě epilepsie a prevenci záchvatů);
 - **rosuvastatin** (lék užívaný k léčbě vysoké hladiny cholesterolu).

➔ Jestliže pro Vás platí kterákoliv z těchto podmínek, **neužívejte přípravek Harvoni a ihned informujte svého lékaře.**

Upozornění a opatření

Váš lékař bude vědět, zda se Vás některý z následujících stavů týká. Bude to zváženo před zahájením léčby přípravkem Harvoni.

- **jiné problémy s játry** než je hepatitida C, například
 - **jestliže čekáte na transplantaci jater,**
 - **jste nyní nebo jste v minulosti byl(a) infikován(a) virem hepatitidy B,** protože Vás pak možná bude Váš lékař chtít pečlivěji sledovat,
- **problémy s ledvinami nebo pokud jste na dialýze,** protože přípravek Harvoni nebyl plně testován u pacientů se závažnými problémy s ledvinami,
- **probíhající léčba infekce HIV,** protože Vás Váš lékař může chtít pečlivěji sledovat.

Před užitím přípravku Harvoni se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem, jestliže:

- v současnosti užíváte nebo jste během posledních několika měsíců užíval(a) amiodaron k léčbě nepravidelného srdečního tepu, protože to může vést k život ohrožujícímu zpomalení srdečního tepu. Pokud jste tento léčivý přípravek užíval(a), váš lékař může zvážit odlišnou léčbu. Pokud budete léčbu přípravkem Harvoni potřebovat, možná bude nutné další sledování srdce.
- máte cukrovku. Po zahájení léčby přípravkem Harvoni u vás možná bude nutné pečlivější monitorování hladiny glukózy v krvi a/nebo změna léčby cukrovky. U některých diabetiků došlo po zahájení léčby léčivými přípravky, jako je přípravek Harvoni, ke snížení hladiny cukru v krvi (hypoglykémii).

Informujte svého lékaře okamžitě, jestli v současnosti užíváte nebo jste minulý měsíc užíval(a) jakékoli léčivé přípravky z důvodu problémů se srdcem a během léčby se u vás objeví:

- pomalý či nepravidelný srdeční tep nebo jiné problémy se srdečním rytmem,
- dušnost nebo zhoršení stávající dušnosti,
- bolest na hrudi,
- závratě,
- bušení srdce,
- pocit na omdlení nebo mdloby.

Krevní testy

Před léčbou, během léčby a po léčbě přípravkem Harvoni Váš lékař provede krevní testy. Tyto testy se provádí, aby:

- Váš lékař mohl rozhodnout, zda máte užívat přípravek Harvoni a jak dlouho,
- Váš lékař mohl potvrdit, že léčba byla účinná a že virus hepatitidy C z Vašeho těla zmizel.

Děti a dospívající

Nepodávejte tento přípravek dětem mladším 3 let. Použití přípravku Harvoni u dětí mladších 3 let dosud nebylo studováno.

Další léčivé přípravky a přípravky Harvoni

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Warfarin a jiné podobné léky zvané antagonisté vitamínu K používané k ředění krve. Váš lékař Vám možná bude muset častěji provádět krevní testy, aby zkontroloval srážlivost krve.

Funkce jater se může během léčby hepatitidy C měnit, což může ovlivnit působení dalších léků (např. léků užívaných k potlačení imunitního systému atd.). Váš lékař může potřebovat pečlivě kontrolovat hladiny dalších léků, které užíváte, a může změnit jejich dávkování během užívání přípravku Harvoni.

Jestliže si nejste jistý(á) ohledně užívání jakýchkoli léků, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Některé léky se nesmí užívat spolu s přípravkem Harvoni:

- **Neužívejte žádný jiný lék, který obsahuje sofosbuvir, jednu z léčivých látek přípravku Harvoni.**
- **Také je důležité, abyste informoval(a) svého lékaře nebo lékárníka, jestliže užíváte kterýkoli z níže uvedených léků:**
 - **amiodaron** užívaný k léčbě nepravidelného srdečního tepu;
 - **tenofovir-disoproxil-fumarát** nebo jakýkoli lék obsahující tenofovir-disoproxil-fumarát, užívaný k léčbě infekce HIV;
 - **digoxin** užívaný k léčbě srdečních onemocnění;
 - **dabigatran** užívaný k ředění krve;
 - **statiny** užívané k léčbě vysoké hladiny cholesterolu;
 - **rifapentin** (antibiotikum používané k léčbě infekcí zahrnujících tuberkulózu);
 - **oxkarbazepin** (lék používaný k léčbě epilepsie a prevenci záchvatů);
 - **tipranavir** (používaný k léčbě infekce HIV).

Užívání přípravku Harvoni spolu se kterýmkoli z těchto léků může způsobit, že léky mohou přestat správně účinkovat nebo se mohou objevit jakékoli nežádoucí účinky. V některých případech Vám lékař může vydat jiný lék nebo změnit dávku Vámi užívaného léku.

- **Poradte se s lékařem nebo s lékárníkem, jestliže užíváte přípravky k léčbě žaludečních vředů, pálení žáhy nebo kyselého refluxu** (pronikání kyselého žaludečního obsahu zpět do jícnu). Mezi ně patří:
 - antacida (jako je hydroxid hlinitý/ hydroxid hořečnatý nebo uhličitán vápenatý). Ta se musí užít nejméně 4 hodiny před nebo nejméně 4 hodiny po užití přípravku Harvoni.
 - inhibitory protonové pumpy (jako jsou omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol a esomeprazol). Ty se musí užít současně s přípravkem Harvoni. Neužívejte inhibitory protonové pumpy před přípravkem Harvoni. V některých případech Vám lékař může vydat jiný lék nebo změnit dávku Vámi užívaného léku;
 - antagonisté H₂-receptorů (jako je famotidin, cimetidin, nizatidin nebo ranitidin). V některých případech Vám lékař může vydat jiný lék nebo změnit dávku Vámi užívaného léku.

Tyto léky mohou snížit množství ledipasviru ve Vaší krvi. Jestliže užíváte jeden z těchto léků, Váš lékař Vám buď vydá jiný lék na žaludeční vředy, pálení žáhy nebo kyselý reflux, nebo Vám doporučí, jak a kdy máte tento lék užívat.

Těhotenství a antikoncepce

Účinky přípravku Harvoni během těhotenství nejsou známy. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Jestliže je přípravek Harvoni užíván spolu s ribavirinem, je nutno zabránit otěhotnění. Je velmi důležité, abyste si velmi pečlivě přečetl(a) také bod „Těhotenství“ v příbalové informaci pro ribavirin. Ribavirin může být velmi škodlivý pro nenarozené dítě. Proto v případě, že existuje možnost otěhotnění, musíte při sexuálních aktivitách učinit speciální preventivní opatření.

- Během léčby přípravkem Harvoni užívaným spolu s ribavirinem a určitou dobu po ní musíte Vy nebo Váš (Vaše) partner(ka) používat účinnou metodu antikoncepce. Je velmi důležité, abyste si velmi pečlivě přečetl(a) také bod „Těhotenství“ v příbalové informaci pro ribavirin. Zeptejte se svého lékaře na účinnou metodu antikoncepce, která je pro Vás vhodná.
- Jestliže otěhotníte/Vaše partnerka (pokud je pacientem muž) otěhotní během léčby přípravkem Harvoni a ribavirinem nebo v následujících měsících, musíte ihned kontaktovat svého lékaře.

Kojení

Během léčby přípravkem Harvoni nekojte. Není známo, zda se ledipasvir nebo sofosbuvir, dvě léčivé látky přípravku Harvoni, vylučují do lidského mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Jestliže se po užití přípravku Harvoni cítíte unavený(á), nevykonávejte činnosti, které vyžadují koncentraci, například neříd'te dopravní prostředky, nejezd'te na kole ani nepoužívejte jakékoli nástroje či stroje.

Přípravky Harvoni 90 mg/400 mg potahované tablety a Harvoni 45 mg/200 mg potahované tablety obsahují laktosu

- Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, porad'te se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Přípravek Harvoni 90 mg/400 mg potahované tablety obsahuje oranžovou žluť (E110), která může vyvolat alergické reakce

- Informujte svého lékaře, jestliže jste alergický(á) na oranžovou žluť, rovněž označovanou jako „E110“, než začnete tento léčivý přípravek užívat.

Přípravek Harvoni obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Harvoni užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka

Přípravek Harvoni je nutné užívat podle pokynů Vašeho lékaře. Doporučená dávka přípravku Harvoni u dospělých je jedna potahovaná tableta o síle 90 mg/400 mg jednou denně. Váš lékař Vám sdělí, kolik týdnů máte užívat přípravek Harvoni.

Doporučená dávka přípravku Harvoni u dětí a dospívajících ve věku od 3 let závisí na tělesné hmotnosti . Přípravek Harvoni užívejte podle pokynů Vašeho lékaře.

Tabletu(y) spolkněte celou s jídlem nebo bez jídla. Tablety nekousejte, nedr'te ani nedělte, protože jsou velmi hořké. Pokud máte problémy s polykáním tablet, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi.

Jestliže užíváte antacidum, užíjte jej nejméně 4 hodiny před nebo nejméně 4 hodiny po užití přípravku Harvoni.

Jestliže užíváte inhibitor protonové pumpy, užíjte inhibitor protonové pumpy ve stejnou dobu jako přípravek Harvoni. Neužívejte jej před užitím přípravku Harvoni.

Jestliže po užití přípravku Harvoni zvracíte, může to mít vliv na množství přípravku Harvoni ve Vaší krvi. To může způsobit snížení účinnosti přípravku Harvoni.

- Jestliže zvracíte **do 5 hodin po užití** přípravku Harvoni, užíjte další dávku.
- Jestliže zvracíte **za více než 5 hodin** po užití přípravku Harvoni, není potřebná další dávka; počkejte a užíjte následující dávku v obvyklou dobu.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Harvoni, než jste měl(a)

Jestliže omylem užíjete větší dávku, než jste měl(a), ihned kontaktujte svého lékaře nebo nejbližší lékařskou pohotovost. Vezměte si sebou lahvičku s tabletami, abyste mohl(a) snadno popsat, jaké léky jste užil(a).

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Harvoni

Je důležité nevynechat žádnou dávku tohoto přípravku.

Pokud vynecháte dávku, zjistěte, jak dlouhá doba uplynula od doby, kdy obvykle užíváte přípravek Harvoni:

- **jestliže je to méně než 18 hodin od doby**, kdy obvykle užíváte přípravek Harvoni, musíte dávku užít co nejdříve. Poté užíte následující dávku v obvyklou dobu.
- **jestliže je to 18 hodin nebo více od doby**, kdy obvykle užíváte přípravek Harvoni, počkejte a užíte následující dávku v obvyklou dobu. Nezdvojnásobujte následující dávku (neužívejte dvě dávky těsně za sebou).

Nepřestávejte užívat přípravek Harvoni

Nepřestávejte užívat tento přípravek, pokud Vám to nedoporučil Váš lékař. Je velmi důležité dokončit celý cyklus léčby, aby byla šance vyléčit infekci virem hepatitidy C co nejvyšší.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky. Jestliže užíváte přípravek Harvoni, mohou se u Vás projevit jeden nebo několik z následujících nežádoucích účinků:

Velmi časté nežádoucí účinky

(mohou se vyskytnout u více než u 1 z 10 pacientů)

- bolest hlavy,
- pocit únavy.

Časté nežádoucí účinky

(mohou se vyskytnout až u 1 z 10 pacientů)

- vyrážka

Další nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout při léčbě přípravkem Harvoni

Frekvence následujících nežádoucích účinků není známa (z dostupných údajů nelze určit).

- otok obličeje, rtů, jazyka nebo hrdla (angioedém).

Jiné účinky, které se mohou objevit při léčbě sofosbuvirem:

Frekvence následujících nežádoucích účinků není známa (z dostupných údajů nelze určit).

- rozsáhlá vyrážka s olupováním kůže, která může být doprovázena horečkou, příznaky podobnými chřipce, puchýři v ústech, očích a/nebo na pohlavních orgánech (Stevensův-Johnsonův syndrom).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v Dodatku V. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Harvoni uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na lahvičce a krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Harvoni obsahuje

- **Léčivými látkami jsou** ledipasvirum a sofosbuvirum. Jedna potahovaná tableta obsahuje ledipasvirum 90 mg a sofosbuvirum 400 mg nebo ledipasvirum 45 mg a sofosbuvirum 200 mg.

- **Dalšími složkami jsou**

Jádro tablety:

Kopovidon, monohydrát laktosy, mikrokrytalická celulóza, sodná sůl kroskarmelosy, koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát

Potahová vrstva tablety:

Polyvinylalkohol, oxid titaničitý, makrogol, mastek a pouze pro tablety přípravku Harvoni 90 mg/400 mg oranžová žluť (E110).

Jak přípravek Harvoni vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Harvoni 90 mg/400 mg potahované tablety jsou oranžové tablety tvaru kosočtverce s vyraženým označením „GSI“ na jedné straně a „7985“ na druhé straně. Tableta je přibližně 19 mm dlouhá a 10 mm široká.

Přípravek Harvoni 45 mg/400 mg potahované tablety jsou bílé tablety tvaru tobolky s vyraženým označením „GSI“ na jedné straně a „HRV“ na druhé straně. Tableta je přibližně 14 mm dlouhá a 7 mm široká.

Každá lahvička obsahuje vysoušedlo silikagel, které musí být ponecháno v lahvičce, aby chránilo tablety. Vysoušedlo silikagel je v samostatném sáčku nebo nádobce a nesmí se polykat.

Dostupné jsou následující velikosti balení:

- krabičky obsahující 1 lahvičku s 28 potahovaným tabletami pro síly 90 mg/400 mg a 45 mg/200 mg potahované tablety.
- krabičky obsahující 3 lahvičky s 28 (84) potahovanými tabletami pouze pro sílu 90 mg/400 mg potahované tablety. Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Danmark

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

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

España

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

Polska

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

France

Gilead Sciences

Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 214 825 999

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 Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Portugal

Gilead Sciences, Lda.

Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.

Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 353 (0) 1 686 1888

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 (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC

Tel: + 44 (0) 8000 113700

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

Příbalová informace: informace pro uživatele

Harvoni 33,75 mg/150 mg obalené granule v sáčku

Harvoni 45 mg/200 mg obalené granule v sáčku

ledipasvirum/sofosbuvirum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Harvoni a k čemu se užívá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Harvoni užívat
3. Jak se přípravek Harvoni užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Harvoni uchovávat
6. Obsah balení a další informace

Pokud byl přípravek Harvoni předepsán Vašemu dítěti, mějte na paměti, že všechny údaje uvedené v této příbalové informaci se týkají Vašeho dítěte (v takovém případě prosím čtěte „Vaše dítě“ místo „Vy“).

1. Co je přípravek Harvoni a k čemu se užívá

Přípravek Harvoni ve formě granulí je léčivý přípravek, který obsahuje léčivé látky ledipasvir a sofosbuvir podávané ve formě granulí. Přípravek Harvoni se užívá k léčbě chronické (dlouho trvajicí) infekce virem hepatitidy C u **dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 3 let.**

Hepatitida C je virové infekční onemocnění jater. Léčivé látky v tomto léčivém přípravku účinkují společně tak, že blokují dvě různé bílkoviny, které virus potřebuje ke svému růstu a rozmnožování a umožní trvalé odstranění infekce z těla.

Přípravek Harvoni se někdy užívá s jinou léčivou látkou, kterou je ribavirin.

Je velmi důležité, abyste si také přečetl(a) příbalové informace léků, které budete užívat spolu s přípravkem Harvoni. Máte-li další dotazy ohledně léků, které užíváte, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Harvoni užívat

Neužívejte přípravek Harvoni

- **jestliže jste alergický(á)** na ledipasvir, sofosbuvir nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6 této příbalové informace).

- **Jestliže právě užíváte kterýkoli z následujících léčivých přípravků:**
 - **rifampicin a rifabutin** (antibiotika používaná k léčbě infekcí, včetně tuberkulózy);
 - **třezalku tečkovanou** (rostlinný přípravek používaný k léčbě deprese);
 - **karbamazepin, fenobarbital a fenytoin** (léky používané k léčbě epilepsie a prevenci záchvatů);
 - **rosuvastatin** (lék užívaný k léčbě vysoké hladiny cholesterolu).

➔ Jestliže pro Vás platí kterákoliv z těchto podmínek, **neužívejte přípravek Harvoni a ihned informujte svého lékaře.**

Upozornění a opatření

Váš lékař bude vědět, zda se Vás některý z následujících stavů týká. Bude to zváženo před zahájením léčby přípravkem Harvoni.

- **jiné problémy s játry** než je hepatitida C, například
 - **jestliže čekáte na transplantaci jater,**
 - **jste nyní nebo jste** v minulosti byl(a) infikován(a) virem **hepatitidy B**, protože Vás pak možná bude Váš lékař chtít pečlivěji sledovat,
- **problémy s ledvinami nebo pokud jste na dialýze**, protože přípravek Harvoni nebyl plně testován u pacientů se závažnými problémy s ledvinami,
- **probíhající léčba infekce HIV**, protože Vás Váš lékař může chtít pečlivěji sledovat.

Před užitím přípravku Harvoni se poradte se svým lékařem nebo lékárníkem, jestliže:

- v současnosti užíváte nebo jste během posledních několika měsíců užíval(a) amiodaron k léčbě nepravidelného srdečního tepu, protože to může vést k život ohrožujícímu zpomalení srdečního tepu. Pokud jste tento léčivý přípravek užíval(a), váš lékař může zvážit odlišnou léčbu. Pokud budete léčbu přípravkem Harvoni potřebovat, možná bude nutné další sledování srdce.
- máte cukrovku. Po zahájení léčby přípravkem Harvoni u vás možná bude nutné pečlivější monitorování hladiny glukózy v krvi a/nebo změna léčby cukrovky. U některých diabetiků došlo po zahájení léčby léčivými přípravky, jako je přípravek Harvoni, ke snížení hladiny cukru v krvi (hypoglykémii).

Informujte svého lékaře okamžitě, jestli v současnosti užíváte nebo jste minulý měsíc užíval(a) jakékoli léčivé přípravky z důvodu problémů se srdcem a během léčby se u vás objeví:

- pomalý či nepravidelný srdeční tep nebo jiné problémy se srdečním rytmem,
- dušnost nebo zhoršení stávající dušnosti,
- bolest na hrudi,
- závratě,
- bušení srdce,
- pocit na omdlení nebo mdloby.

Krevní testy

Před léčbou, během léčby a po léčbě přípravkem Harvoni Váš lékař provede krevní testy. Tyto testy se provádí, aby:

- Váš lékař mohl rozhodnout, zda máte užívat přípravek Harvoni a jak dlouho,
- Váš lékař mohl potvrdit, že léčba byla účinná a že virus hepatitidy C z Vašeho těla zmizel.

Děti a dospívající

Nepodávejte tento přípravek dětem mladším 3 let. Použití přípravku Harvoni u dětí mladších 3 let dosud nebylo studováno.

Další léčivé přípravky a přípravky Harvoni

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Warfarin a jiné podobné léky zvané antagonisté vitamínu K používané k ředění krve. Váš lékař Vám možná bude muset častěji provádět krevní testy, aby zkontroloval srážlivost krve.

Funkce jater se může během léčby hepatitidy C měnit, což může ovlivnit působení dalších léků (např. léků užívaných k potlačení imunitního systému atd.). Váš lékař může potřebovat pečlivě kontrolovat hladiny dalších léků, které užíváte, a může změnit jejich dávkování během užívání přípravku Harvoni.

Jestliže si nejste jistý(á) ohledně užívání jakýchkoli léků, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

Některé léky se nesmí užívat spolu s přípravkem Harvoni:

- **Neužívejte žádný jiný lék, který obsahuje sofosbuvir, jednu z léčivých látek přípravku Harvoni.**
- **Také je důležité, abyste informoval(a) svého lékaře nebo lékárníka, jestliže užíváte kterýkoli z níže uvedených léků:**
 - **amiodaron** užívaný k léčbě nepravidelného srdečního tepu;
 - **tenofovir-disoproxil-fumarát** nebo jakýkoli lék obsahující tenofovir-disoproxil-fumarát, užívaný k léčbě infekce HIV;
 - **digoxin** užívaný k léčbě srdečních onemocnění;
 - **dabigatran** užívaný k ředění krve;
 - **statiny** užívané k léčbě vysoké hladiny cholesterolu;
 - **rifapentin** (antibiotikum používané k léčbě infekcí zahrnujících tuberkulózu);
 - **oxkarbazepin** (lék používaný k léčbě epilepsie a prevenci záchvatů);
 - **tipranavir** (používaný k léčbě infekce HIV).

Užívání přípravku Harvoni spolu se kterýmkoli z těchto léků může způsobit, že léky mohou přestat správně účinkovat nebo se mohou objevit jakékoli nežádoucí účinky. V některých případech Vám lékař může vydat jiný lék nebo změnit dávku Vámi užívaného léku.

- **Poradte se s lékařem nebo s lékárníkem, jestliže užíváte přípravky k léčbě žaludečních vředů, pálení žáhy nebo kyselého refluxu** (pronikání kyselého žaludečního obsahu zpět do jícnu). Mezi ně patří:
 - antacida (jako je hydroxid hlinitý/ hydroxid hořečnatý nebo uhličitán vápenatý). Ta se musí užít nejméně 4 hodiny před nebo nejméně 4 hodiny po užití přípravku Harvoni.
 - inhibitory protonové pumpy (jako jsou omeprazol, lansoprazol, rabeprazol, pantoprazol a esomeprazol). Ty se musí užít současně s přípravkem Harvoni. Neužívejte inhibitory protonové pumpy před přípravkem Harvoni. V některých případech Vám lékař může vydat jiný lék nebo změnit dávku Vámi užívaného léku;
 - antagonisté H₂-receptorů (jako je famotidin, cimetidin, nizatidin nebo ranitidin). V některých případech Vám lékař může vydat jiný lék nebo změnit dávku Vámi užívaného léku.

Tyto léky mohou snížit množství ledipasviru ve Vaší krvi. Jestliže užíváte jeden z těchto léků, Váš lékař Vám buď vydá jiný lék na žaludeční vředy, pálení žáhy nebo kyselý reflux, nebo Vám doporučí, jak a kdy máte tento lék užívat.

Těhotenství a antikoncepce

Účinky přípravku Harvoni během těhotenství nejsou známy. Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Jestliže je přípravek Harvoni užíván spolu s ribavirinem, je nutno zabránit otěhotnění. Je velmi důležité, abyste si velmi pečlivě přečetl(a) také bod „Těhotenství“ v příbalové informaci pro ribavirin. Ribavirin může být velmi škodlivý pro nenarozené dítě. Proto v případě, že existuje možnost otěhotnění, musíte při sexuálních aktivitách učinit speciální preventivní opatření.

- Během léčby přípravkem Harvoni užívaným spolu s ribavirinem a určitou dobu po ní musíte Vy nebo Váš (Vaše) partner(ka) používat účinnou metodu antikoncepce. Je velmi důležité, abyste si velmi pečlivě přečetl(a) také bod „Těhotenství“ v příbalové informaci pro ribavirin. Zeptejte se svého lékaře na účinnou metodu antikoncepce, která je pro Vás vhodná.
- Jestliže otěhotníte/Vaše partnerka (pokud je pacientem muž) otěhotní během léčby přípravkem Harvoni a ribavirinem nebo v následujících měsících, musíte ihned kontaktovat svého lékaře.

Kojení

Během léčby přípravkem Harvoni nekojte. Není známo, zda se ledipasvir nebo sofosbuvir, dvě léčivé látky přípravku Harvoni, vylučují do lidského mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Jestliže se po užití přípravku Harvoni cítíte unavený(á), nevykonávejte činnosti, které vyžadují koncentraci, například neříd'te dopravní prostředky, nejezd'te na kole ani nepoužívejte jakékoli nástroje či stroje.

Granule Harvoni obsahují laktosu

- **Pokud Vám lékař sdělil, že nesnášíte některé cukry, porad'te se se svým lékařem, než začnete tento léčivý přípravek užívat.**

Granule Harvoni obsahují sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jednom sáčku, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek Harvoni užívá

Vždy užívejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem.

Doporučená dávka

Přípravek Harvoni je nutné užívat podle pokynů Vašeho lékaře. Váš lékař Vám sdělí, jak dlouho máte užívat přípravek Harvoni a kolik sáčků máte užívat.

Doporučená dávka je **celý obsah sáčku(ů) jednou denně**, s jídlem nebo bez jídla.

Podávání granulí přípravku Harvoni s jídlem pro usnadnění polykání:

1. Držte sáček s linií odstříhnutí směřující nahoru.
2. Jemně sáčkem zatřepejte, aby se jeho obsah usadil.
3. Sáček otevřete roztržením podél linie odstříhnutí, případně použijte nůžky a odstříhnete podél linie.
4. Opatrně vysypejte celý obsah sáčku na jednu či více plných lžic s nekyselou měkkou stravou, jako je čokoládový sirup, bramborová kaše nebo zmrzlina, o pokojové nebo nižší teplotě.
5. Dbejte na to, aby v sáčku nezůstaly žádné granule.
6. Užijte všechny granule do 30 minut od lehkého promíchání s jídlem.

7. Spolkněte směs stravy a granulí bez kousání, abyste necítil(a) hořkou chuť. Dbejte na to, aby bylo snědono veškeré jídlo.

Užívání přípravku Harvoni bez jídla nebo vody nebo s vodou pro usnadnění polykání:

1. Držte sáček s linií odstříhnutí směřující nahoru.
2. Jemně sáčkem zatřepejte, aby se jeho obsah usadil.
3. Sáček otevřete roztržením podél linie odstříhnutí, případně použijte nůžky a odstříhnete podél linie.
4. Granule lze vložit přímo do úst a spolknout bez kousání, aby se neprojevila hořká chuť, nebo s nekyselými tekutinami, jako je voda. **Nepoužívejte** ovocné šťávy, například jablečnou, brusinkovou, hroznovou, pomerančovou, ananasovou, protože jsou kyselé a nemají se používat.
5. Dbejte na to, aby v sáčku nezůstaly žádné granule.
6. Spolkněte všechny granule.

Jestliže užíváte antacidum, užíjte jej nejméně 4 hodiny před nebo nejméně 4 hodiny po užití přípravku Harvoni.

Jestliže užíváte inhibitor protonové pumpy, užíte inhibitor protonové pumpy ve stejnou dobu jako přípravek Harvoni. Neužívejte jej před užitím přípravku Harvoni.

Jestliže po užití přípravku Harvoni zvracíte, může to mít vliv na množství přípravku Harvoni ve Vaší krvi. To může způsobit snížení účinnosti přípravku Harvoni.

- Jestliže zvracíte **do 5 hodin po užití** přípravku Harvoni, užíte další dávku.
- Jestliže zvracíte **za více než 5 hodin** po užití přípravku Harvoni, není potřebná další dávka; počkejte a užíte následující dávku v obvyklou dobu.

Jestliže jste užil(a) více přípravku Harvoni, než jste měl(a)

Jestliže omylem užíjete větší dávku, než jste měl(a), ihned kontaktujte svého lékaře nebo nejbližší lékařskou pohotovost. Vezměte si sebou sáček a krabičku, abyste mohl(a) snadno popsat, jaké léky jste užil(a).

Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Harvoni

Je důležité nevynechat žádnou dávku tohoto přípravku.

Pokud vynecháte dávku, zjistěte, jak dlouhá doba uplynula od doby, kdy obvykle užíváte přípravek Harvoni:

- **jestliže je to méně než 18 hodin od doby**, kdy obvykle užíváte přípravek Harvoni, musíte dávku užít co nejdříve. Poté užíte následující dávku v obvyklou dobu.
- **jestliže je to 18 hodin nebo více od doby**, kdy obvykle užíváte přípravek Harvoni, počkejte a užíte následující dávku v obvyklou dobu. Nezdvojnásobujte následující dávku (neužívejte dvě dávky těsně za sebou).

Nepřestávejte užívat přípravek Harvoni

Nepřestávejte užívat tento přípravek, pokud Vám to nedoporučil Váš lékař. Je velmi důležité dokončit celý cyklus léčby, aby byla šance vyléčit infekci virem hepatitidy C co nejvyšší.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky. Jestliže užíváte přípravek Harvoni, mohou se u Vás projevit jeden nebo několik z následujících nežádoucích účinků:

Velmi časté nežádoucí účinky

(mohou se vyskytnout u více než u 1 z 10 pacientů)

- bolest hlavy,
- pocit únavy.

Časté nežádoucí účinky

(mohou se vyskytnout až u 1 z 10 pacientů)

- vyrážka

Další nežádoucí účinky, které se mohou vyskytnout při léčbě přípravkem Harvoni

Frekvence následujících nežádoucích účinků není známa (z dostupných údajů nelze určit).

- otok obličeje, rtů, jazyka nebo hrdla (angioedém).

Jiné účinky, které se mohou objevit při léčbě sofosbuvirem:

Frekvence následujících nežádoucích účinků není známa (z dostupných údajů nelze určit).

- rozsáhlá vyrážka s olupováním kůže, která může být doprovázena horečkou, příznaky podobnými chřipce, puchýři v ústech, očích a/nebo na pohlavních orgánech (Stevensův-Johnsonův syndrom).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Harvoni uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na lahvičce a krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Harvoni obsahuje

Léčivými látkami jsou ledipasvirum a sofosbuvirum.

- **Přípravek Harvoni 33,75 mg/150 mg obalené granule v sáčku** obsahuje ledipasvirum 33,75 mg a sofosbuvirum 150 mg.

- **Přípravek Harvoni 45 mg/200 mg obalené granule v sáčku** obsahuje ledipasvirum 45 mg a sofosbuvirum 200 mg.
- **Dalšími složkami** jsou kopovidon, monohydrát laktosy, mikrokrystalická celuloza, sodná sůl kroskarmelosy, koloidní bezvodý oxid křemičitý, magnesium-stearát, hypromelosa, mastek, oxid titaničitý, makrogol, žlutý oxid železitý, červený oxid železitý, kopolymer bazického butylovaného methakrylátu

Jak přípravek Harvoni vypadá a co obsahuje toto balení

Granule jsou oranžové a jsou uloženy v sáčku.

Dostupné jsou následující velikosti balení:

- krabička obsahující 28 sáčků

Držitel rozhodnutí o registraci

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irsko

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Danmark

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

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

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 Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

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 Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Polska

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

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

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 (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113700

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.